

研究題目

アミノケテンシリルアセタールから調製した
イミニウム塩に対する求核付加反応の応用研究

平成 27 年度

三重大学大学院工学研究科

分子素材工学専攻 博士前期課程

川村 崇人

目次

序論

本論

第一章 3位に四級炭素を有する

テトラヒドロイソキノリンの合成

第一節 従来の3位に四級炭素を有する

テトラヒドロイソキノリンの合成

第二節 アミノケテンシリルアセタール由来の

イミニウム塩に対する求核付加反応による

テトラヒドロイソキノリンの合成研究

第二章 1位に四級炭素を有する

テトラヒドロイソキノリンの合成

第一節 従来の1位に四級炭素を有する

テトラヒドロイソキノリンの合成

第二節 アミノケテンシリルアセタール由来の

イミニウム塩に対する求核付加反応による

テトラヒドロイソキノリンの合成研究

第三章 閉環メタセシスによるアザビシクロ骨格構築

第一節 従来のアザビシクロ骨格構築

第二節 イミニウム塩に対する求核付加反応と閉環

メタセシスによる骨格構築

第四章 S22178の全合成

第五章 イミニウム塩に対する不斉求核付加反応

第一節 従来のイミニウム塩に対する
不斉求核付加反応

第二節 キラル補助基を有するイミニウム塩に
対する不斉求核付加反応

実験の部

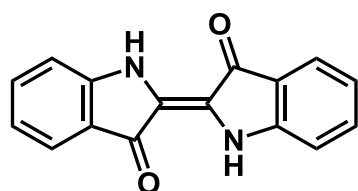
総括

参考文献

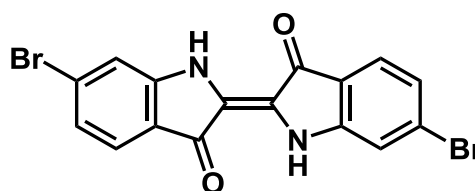
謝辞

序論^{1,2)}

人類は数千年にわたり有機化合物を利用してきた。古代エジプト人はインジゴを、古代フェニキア人は貝からとれるティリアンパープルを染料として用いた。

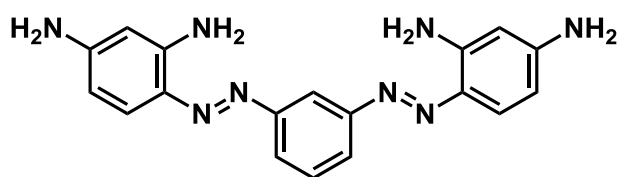


Indigo

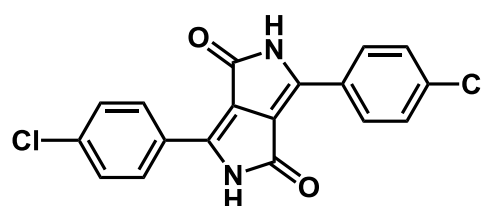


Tyrian purple

1828年、Wöhlerによって尿素が合成された。これは初の有機合成であった。以降、有機化学は発展していき、新たにビスマルクブラウンや Red 254 のような今日でも利用されている染料が合成された。

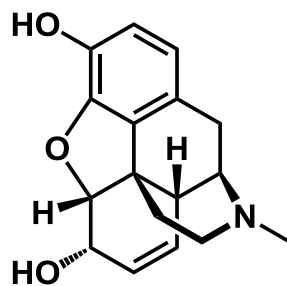
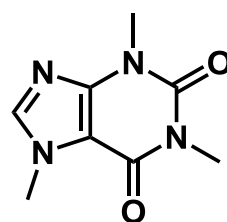


Bismarck Brown



Red 254

有機化学は染料だけでなく、薬学の分野にも活躍の場を広げている。モルヒネはアヘンから抽出され、鎮痛・鎮静剤として用いられている。カフェインは茶やコーヒー等にも含まれており、覚醒作用や利尿作用がある。

**Morphine****Caffeine**

どちらも天然に存在しており、アルカロイドに属する。アルカロイドとは塩基性を示す含窒素化合物である。様々な生理活性を有するため、これまでも様々な合成法が報告されてきた。しかし、多様な構造を持つアルカロイドの中には、既知の方法では形成の難しい骨格を有するものも多く存在する。特に、四級炭素の構築は難しく、その新たな結合形成反応は常に求められている。

そこで、本修士研究では環状アミノケテンシリルアセタールから調製したイミニウム塩に対する求核付加反応により、四級炭素を有するアミノ酸誘導体の合成について検討したので報告する。

また、イミニウム塩に対する不斉求核付加反応の検討も行ったので合わせて報告する。

第一章 3位に四級炭素を有する

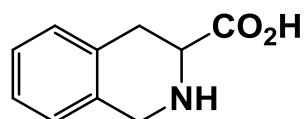
テトラヒドロイソキノリンの合成

第一節 従来の3位に四級炭素を有する

テトラヒドロイソキノリンの合成

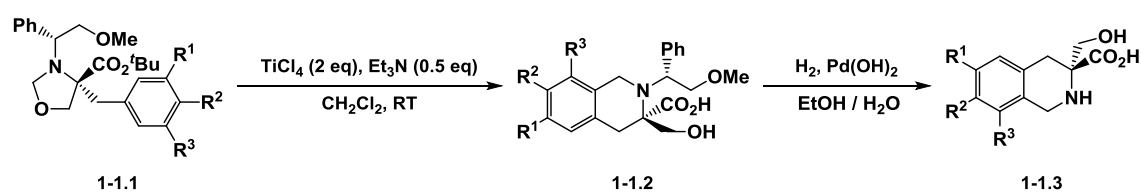
非天然 α -アミノ酸には様々な生理活性や薬理活性が認められており、その合成は近年注目を集めている。その中の1つであるテトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (Figure 1-1-1) の類縁体には、オピオイド受容体のアンタゴニストとしての活性が認められている。特に、3位に四級炭素を持つ類縁体には特に強い活性が期待されており、これまでも様々な合成法が開発されている。

Figure 1-1-1



2001年 Husson らは、分子内 Pictet-Spengler 反応を用いた、3 位に四級炭素を持つテトラヒドロイソキノリンの合成を報告している (Table 1-1-1)。キラルなオキサゾリジン **1-1.1** に対し、塩基性条件下、ルイス酸を加えることで環化体 **1-1.2** とし、パラジウム触媒存在下、水素添加を行うことでテトラヒドロイソキノリン誘導体 **1-1.3** を得ている。³⁾

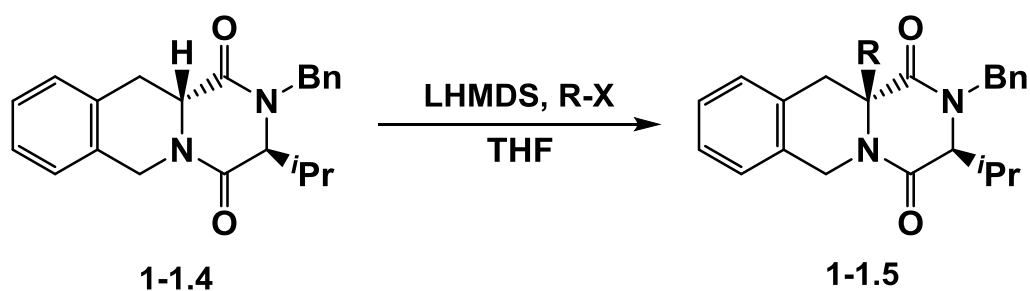
Table 1-1-1 : 分子内 Pictet-Spengler 反応による合成



Entry	R ¹	R ²	R ³	Yield in 2 steps (%)
1	OMe	H	H	30
2	OMe	OMe	H	70
3	OMe	OMe	OMe	96
4	O-CH ₂ -O		H	78

2005年 Sandriらは、テトラヒドロイソキノリンカルボン酸由来のエノラートを求核付加に用いた、3位に四級炭素を持つテトラヒドロイソキノリンの合成を報告している (Table 1-1-2)。テトラヒドロ-6*H*-ピラジノ[1,2-*b*]イソキノリン **1-1.4** に対し、塩基として LHMDS を加えエノラートとし、求電子剤を加えることで 3 位に四級炭素を持つテトラヒドロイソキノリン誘導体 **1-1.5** を合成している。⁴⁾

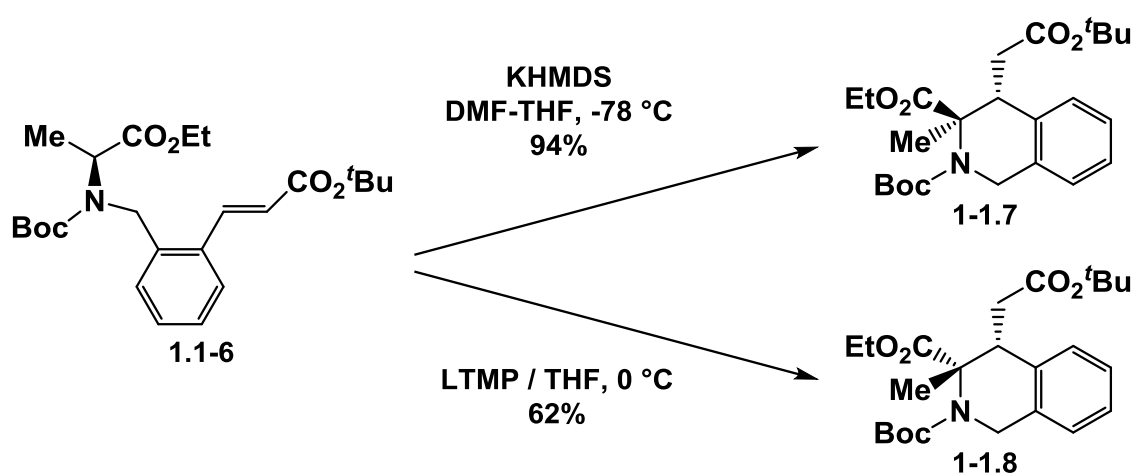
Table 1-1-2 : エノラートの求核付加による合成



Entry	R-X	Yield (%)
1	Me-I	85
2	Br	80

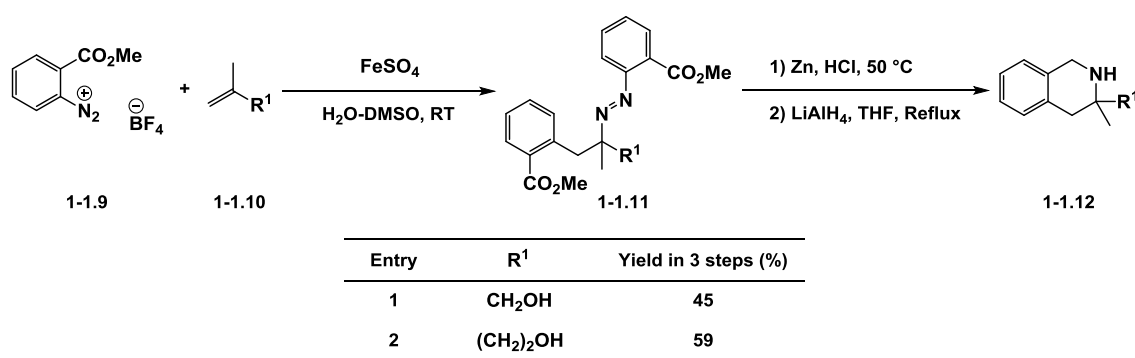
2006年川端らは、キラルエノラートを用いた不斉保持、または反転を伴うテトラヒドロイソキノリンの不斉合成を報告している (Scheme 1-1-1)。(S)-N-Boc-N-2-(2-tert-ブトキシカルボニルビニル)フェニルメチルアラニンエチルエステル **1-1.6** に対し、塩基として KHMDS、DMF-THF 混合溶媒中、-78 °C で反応を行うことで R 体の環化体 **1-1.7** を得ている。また、塩基として LTMP、THF 溶媒中、0 °C で反応を行うことで S 体の環化体 **1-1.8** を得ている。⁵⁾

Scheme 1-1-1 : キラルエノラートの立体選択的共役付加



2011年 Tschammer らはラジカル反応を用いたテトラヒドロイソキノリンの合成を報告している (Table 1-1-3)。アリルジアゾニウム塩 **1-1.9** に対し、オレフィン **1-1.10** を硫酸鉄(II)存在下、DMSO-水混合溶媒中、室温で反応させアゾ化合物 **1-1.11** とし、亜鉛存在下、塩酸を用いてアミンにし、環化させ、LiAlH₄ を用いて還元することで環化体 **1-1.12** を得ている。⁶⁾

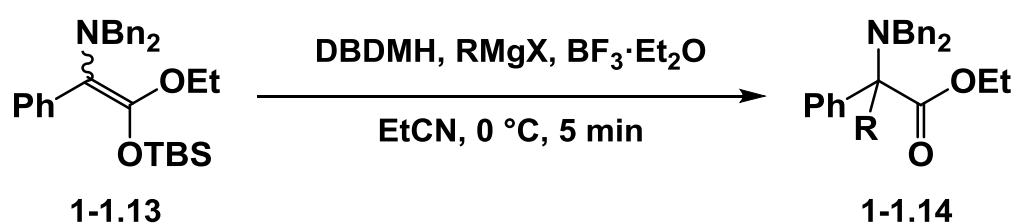
Table 1-1-3 : ラジカルを用いた環化



このような方法で 3 位に四級炭素を持つテトラヒドロイソキノリンは合成されるが、反応剤が求電子試薬に限られることや、基質にあらかじめ四級炭素を構築しておく必要があるなどの制限がある。そのため、新しい合成法は現在でも求められている。

2011年、本研究室では四置換アミノケテンシリルアセタールの酸化によりイミニウム塩を形成し、様々な求核剤を付加させることで、四級炭素を有する α -アミノ酸誘導体の合成が可能であることを報告している (Table 1-1-4)。アミノケテンシリルアセタール **1-1.13** に対し、酸化剤として DBDMH、求核剤として様々な Grignard 反応剤を用いることで、対応する付加体 **1-1.14** を得ている。⁷⁾

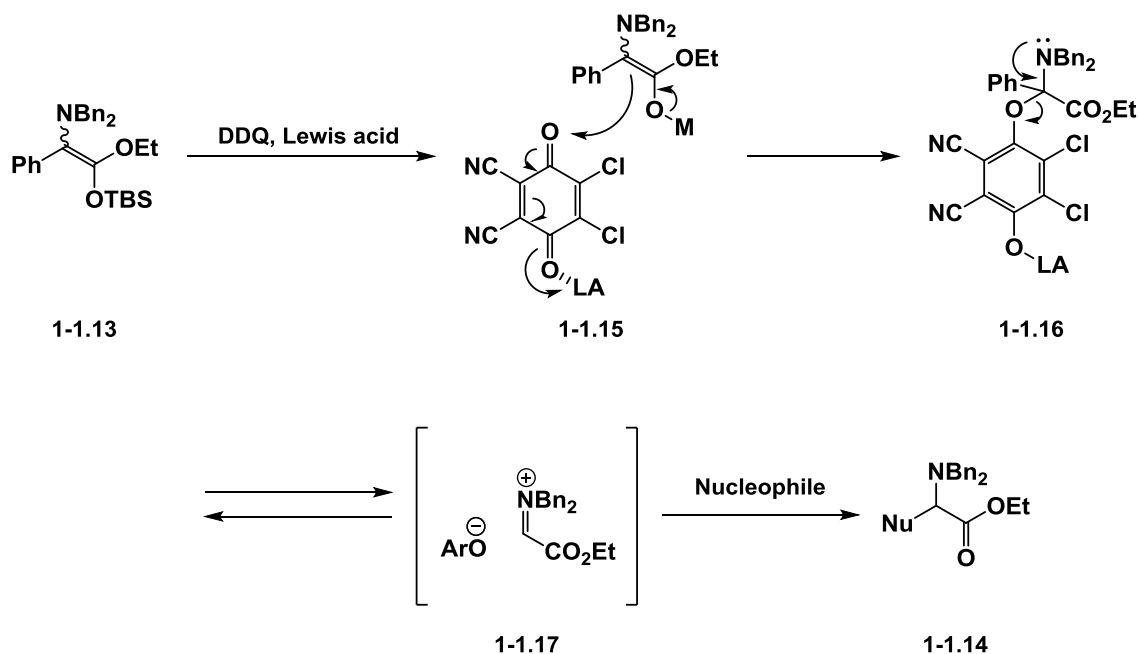
Table 1-1-4 : アミノケテンシリルアセタールから調製したイミニウム塩への求核付加反応



Entry	RMgX	Yield (%)
1	EtMgBr	78
2	<i>i</i> PrMgBr	74
3	CyMgBr	66
4	PhMgBr	65
5	(vinyl)MgBr	80

この反応機構は、まずアミノケテンシリルアセタール **1-1.13** のシリコン部位がルイス酸と金属交換しエノラート **1-1.15** が形成する。このエノラートが DDQ へ求核攻撃をすることにより *N,O*-アセタール **1-1.16** が形成され、続いてアリールオキシドの脱離によりイミニウム塩 **1-1.17** が形成する。これに対し求核剤が付加することにより対応する付加体 **1-1.14** が得られると考えられる (Scheme 1-1-6)。

Scheme 1-1-6 : アミノケテンシリルアセタールの酸化により調製したイミニウム塩に対する求核付加の反応機構



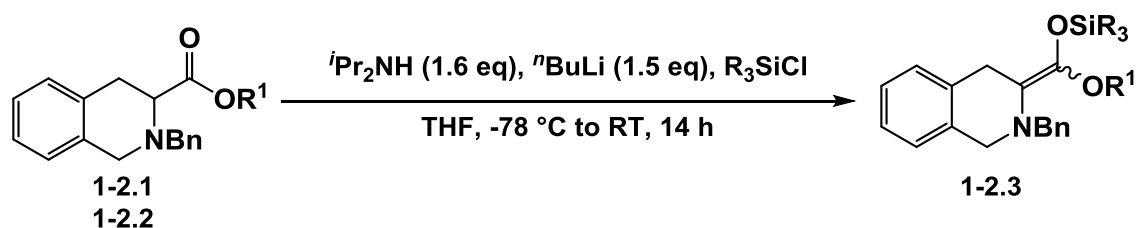
この反応は、求電子性が高く、反応性の低い求核剤とも反応するイミニウム塩を活用するため、カルボニル基の α 位に求核剤を付加することができ、従来の手法では合成が困難な骨格を合成することが可能である。

そこで本修士研究では、この手法を 3 位に四級炭素を持つテトラヒドロイソキノリンの合成に応用できると考え、検討を行ったので次節にて報告する。

第二節 アミノケテンシリルアセタール由来のイミニウム塩に対する求核付加反応によるテトラヒドロイソキノリンの合成研究

最初に *L*-フェニルアラニン由来のアミノケテンシリルアセタールの合成を検討した (Table 1-2-1)。

Table 1-2-1 : 基質検討



Entry	R ¹	R ₃ SiCl	Yield (%)
1	Et (1-2.1)	TBSCl	-
2	Et (1-2.1)	TBDPSCI	-
3 ^a	^s Bu (1-2.3)	TBDPSCI	42 (1-2.3)

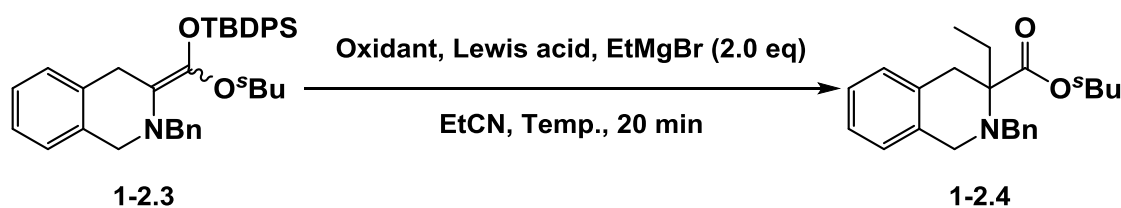
a: KHMDS was used as base.

L-フェニルアラニンから 3 段階で合成したテトラヒドロイソキノリン誘導体 **1-2.1** に対し、ジイソプロピルアミンと *n*-ブチルリチウムを用いて系内で調製した LDA を塩基として用いリチウムエノラートとし、シリコンと金属交換をさせることでアミノケテンシリルアセタールの合成を行った。しかし、カラムによる精製中に分解してしまい単離することができなかった (Entry 1)。そこでより安定な *L*-フェニルアラニン由来のアミノケテンシリルアセタールの合成の検討を行った。シリコン部位を嵩高いものにすることで基質を安定化できると考え、TBS 基を TBDPS 基にしたところ、目的物が観測できたが、精製中に分解してしまい単離することはできなかった

(Entry 2)。次にエステル部位を嵩高くすることで基質がより安定化すると考え、エチルエステル部位を *sec*-ブチルエステル基に変更した基質 **1-2.4** を用いたところ、アミノケテンシリルアセタール **1-2.3** が得られた (Entry 3)。よって *sec*-ブチルエステルの基質 **1-2.3** を用いて以降の検討を行った。

アミノケテンシリルアセタール由来のイミニウム塩に対する求核付加反応の検討を行った (Table 1-2-2)。

Table 1-2-2 : 条件検討



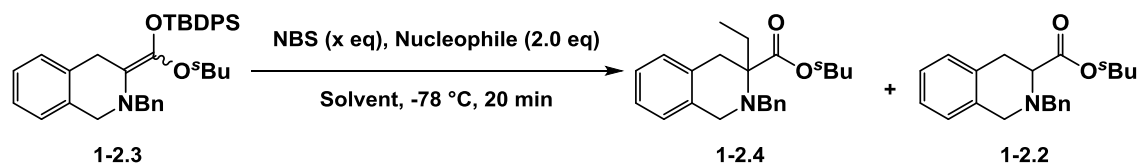
Entry	Oxidant	Lewis acid	Temp (°C)	Yield (%)
1	NBS (1.1 eq)	-	0	-
2	NBS (2.0 eq)	-	0	-
3	NBS (2.0 eq)	-	-78	-
4	NBS (2.0 eq)	BF ₃ ·Et ₂ O (1.0 eq)	-78	-
5	DBDMH (0.55 eq)	BF ₃ ·Et ₂ O (1.0 eq)	-78	-

初めに、前節の Table 1-1-5 の条件を参考に求核付加反応を行った。アミノケテンシリルアセタール **1-2.3** に対し酸化剤として *N*-ブロモスクシンイミド (NBS)、求核剤としてエチルマグネシウムブロミド、プロピオニトリル溶媒中、0 °C で反応を行ったが、付加体 **1-2.4** は得られなかった (Entry 1)。酸化反応が十分に進行しなかったと考え、NBS の当量を増やしたが、付加体は得られなかった (Entry 2)。温度が高いためイミニウム塩の状態を保てないと考え、温度を -78 °C に下げたが、付加体は得られなかった (Entry 3)。求核付加を促進する目的で

ルイス酸を加えたが、付加体は得られなかった (Entry 4)。また、非環状四置換アミノケテンシリルアセタールの最適条件である、酸化剤としてジブロモジメチルヒダントイン (DBDMH)、ルイス酸として $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 、プロピオニトリル溶媒中、 -78°C で反応を行ったが、付加体は得られなかった (Entry 5)。いずれの場合でも、NBS を加えることでアミノケテンシリルアセタールが消費されるため、イミニウム塩が形成されていると思われるが、付加体は得られなかった。

次に、求核剤が強すぎると考え、エチルマグネシウムブロミドより塩基性の弱いジエチルアルミニウムクロリドとジエチルジンクを用いて検討を行った (Table 1-2-3)。

Table 1-2-3 : 条件検討



Entry	NBS (x eq)	Nucleophile	Solvent	Yield of 1-2.6 (%)	Yield of 1-2.7 (%)
1	2.0	Et_2AlCl	EtCN	-	4
2	1.5	Et_2AlCl	EtCN	-	17
3	1.5	Et_2AlCl	CH_2Cl_2	-	19
4	2.0	Et_2Zn	EtCN	-	14

アミノケテンシリルアセタール **1-2.3** に対し、酸化剤として NBS、求核試薬としてジエチルアルミニウムクロライド、プロピオニトリル溶媒中、 -78°C で反応を行った。しかし、付加体 **1-2.4** は得られず、副生成物として **1-2.2** が得られた (Entry 1)。酸化剤が多すぎると考え、NBS の当量を減らしたが、付加体は得られなかった (Entry 2)。ピペコリン酸由来のアミノケテンシリルアセタールを基質として用いた場合⁸⁾にジクロロメ

タンを溶媒として用いることができたため、本反応での検討を行ったが、付加体は得られなかった(Entry 3)。求核試薬をジエチルジシランに変えて反応を行ったが、付加体は得られなかった(Entry 4)。

以上、述べてきたように目的の付加体は得られなかった。イミニウム塩が不安定であり、求核剤と反応する前に壊れていると考えられる。今後、窒素上の保護基を変更することで基質の電子状態を変化させ、その反応性を制御することが期待される。

第二章 1位に四級炭素を有する テトラヒドロイソキノリンの合成

第一節 従来の1位に四級炭素を有する テトラヒドロイソキノリンの合成

四級アミノ酸誘導体は珍しくはあるものの、天然に存在する骨格である。エリスリナアルカロイドはマメ科エリスリナ属植物に含まれるイソキノリンアルカロイドで、クラーレ様筋弛緩作用を示す。⁹⁾

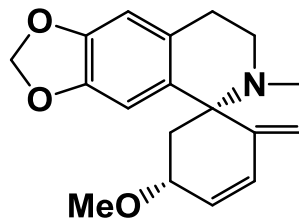


Figure 2-1-1 erythraline

また、この骨格は医薬品にもみられる。Ecteinascidin 743は西インド諸島に生息するホヤの一種である *Ecteinascidia turbinata* から単離された化合物で、1996年に Coreyらによって全合成がなされている。¹⁰⁾この化合物は悪性軟部腫瘍の薬としてヨンデリスの商品名で販売されている。

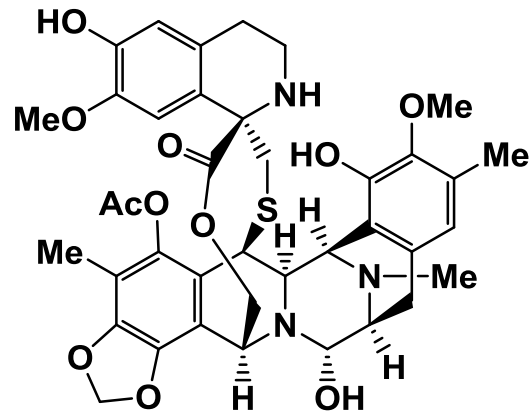


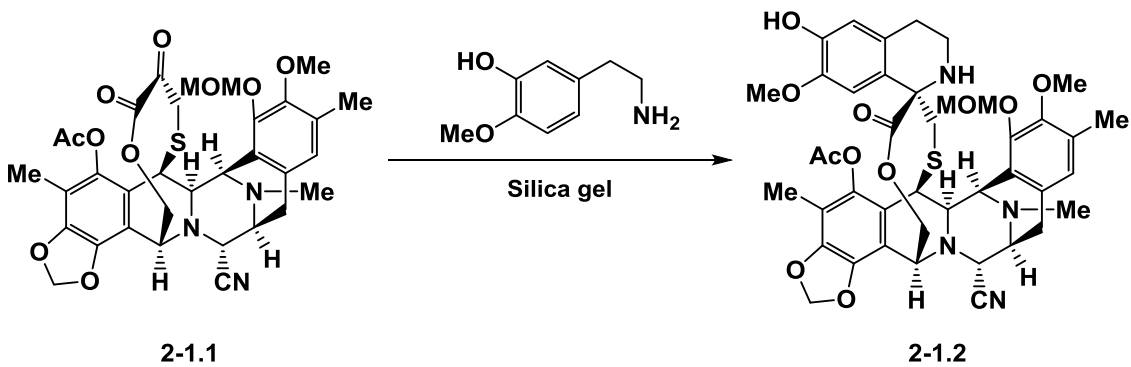
Figure 2-1-2 ecteinascidin 743

このように、1位に四級炭素を有するテトラヒドロイソキノリン骨格は生理活性を有する化合物に含まれる構造である。初めにこれまでに報告されている合成法を紹介する。

最も一般的な合成法は Pictet-Spengler 反応を用いる方法である。

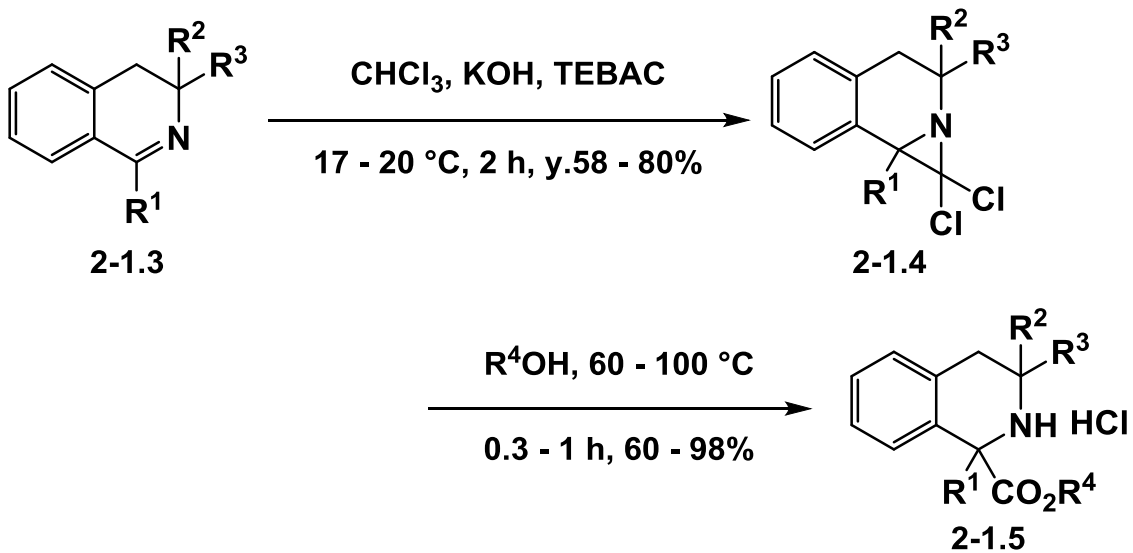
先に紹介した Corey らによる Ecteinasclidin 743 の全合成もこの反応によりテトラヒドロイソキノリン骨格を形成している (Scheme 2-1-1)。

Scheme 2-1-1 : Ecteinasclidin 743 合成でのテトラヒドロイソキノリン骨格形成



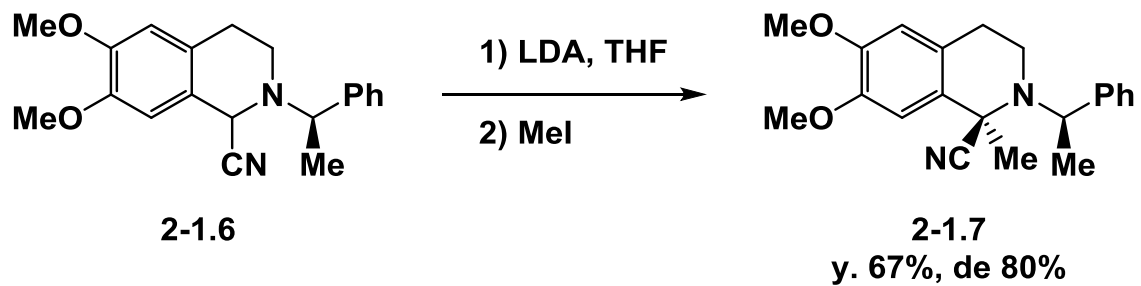
1996年 Khlebnikovらは3,4-ジヒドロイソキノリン **2-1.3** からアジリジン **2-1.4** を調製した後に、アルコールによって開環することによりテトラヒドロイソキノリン **2-1.5** を合成している (Scheme 2-1-2)。¹¹⁾

Scheme 2-1-2 : アジリジンの開環によるテトラヒドロイソキノリンの合成



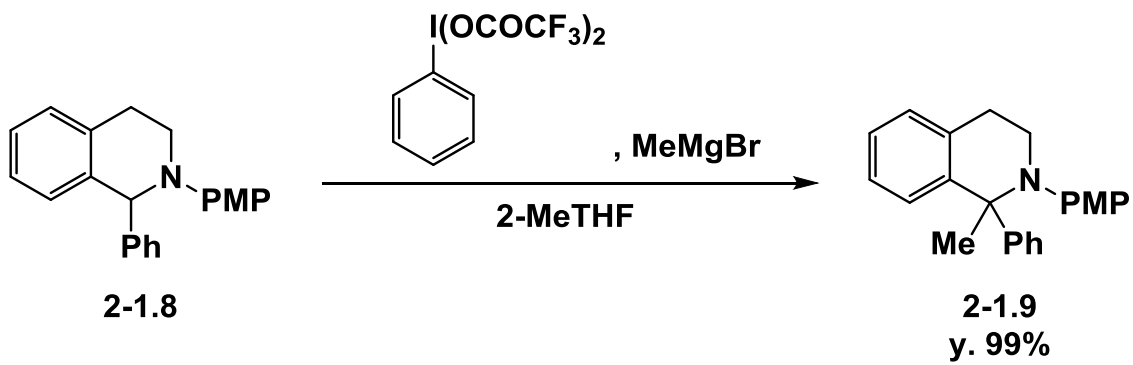
2010年 Hurvois らは 1-シアノテトラヒドロイソキノリン **2-1.6** に対し LDA を用いることによりカルボアニオンを形成し、それに対し、求電子剤としてアルキルハライドを用いることにより、テトラヒドロイソキノリン **2-1.7** を合成している。¹²⁾本反応では、窒素原子上の不斉点により求核付加の際のジアステレオ面が制御されている。

Scheme 2-1-3 : カルボアニオンを用いた四級炭素構築



2014年村松らは1-フェニルテトラヒドロイソキノリン **2-1.8** に対し、超原子価ヨウ素を用い酸化を行った後に Grignard 反応剤を用いることにより四級炭素を有するテトラヒドロイソキノリン **2-1.9** の合成を行っている。¹³⁾

Scheme 2-1-4 : 超原子価ヨウ素を用いた四級炭素構築



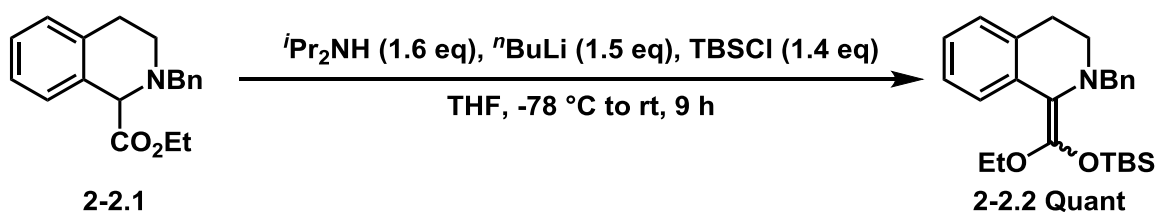
以上述べてきたように、1位に四級炭素を有するテトラヒドロイソキノリンの合成に於いては求核的なもの、求電子的なものいずれもが報告されているが、反応性が基質に依るものが多く、新たな四級炭素を有するテトラヒドロイソキノリンの構築方法が求められている。

本修士研究では、当研究室が見出したアミノケテンシリルアセタール由来のイミニウム塩に対する求核付加反応を用いて四級炭素を有するテトラヒドロイソキノリンの合成を行ったので、次節にて報告する。

第二節 アミノケテンシリルアセタール由来の
イミニウム塩に対する求核付加反応による
テトラヒドロイソキノリンの合成研究

初めにアミノケテンシリルアセタール **2-2.1** の合成を行った (Scheme 2-2-1)。

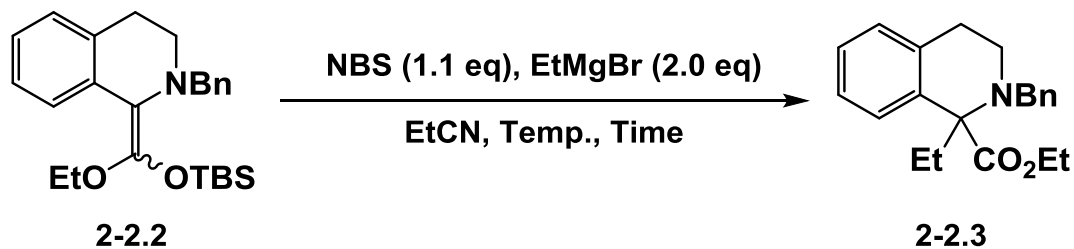
Scheme 2-2-1 : **2-2.2** の合成



系内で調製した LDA に対し、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ で THF に溶かした **2-2.1** を滴下し、続いて THF に溶かした TBSCl を加え、室温まで自然昇温することにより、アミノケテンシリルアセタール **2-2.2** を単一のジアステレオマーで得た。この **2-2.2** はシリカゲルカラムクロマトグラフィー及びアルミナカラムクロマトグラフィーでの精製中に壊れるため、セライトパッドを用いて無機塩を取り除いた後に真空乾燥したものをを用いて以降の検討を行った。

反応温度と反応時間の検討を行った (Table 2-2-1)。

Table 2-2-1 : 条件検討 1

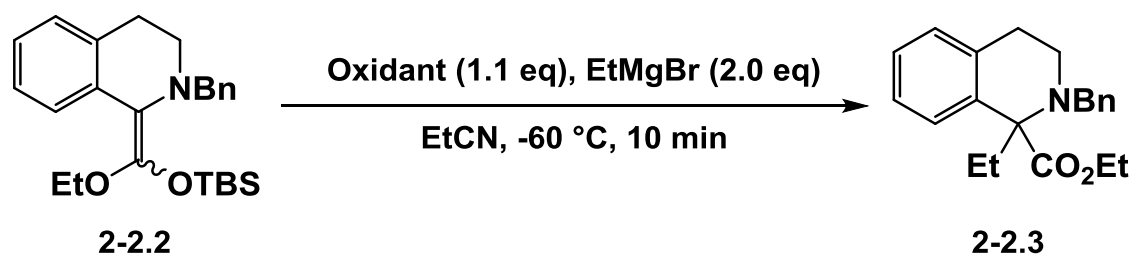


Entry	Temp. (°C)	Time (min)	Yield (%)
1	-60	10	69
2	-60	60	66
3	-20	10	49
4	0	10	49

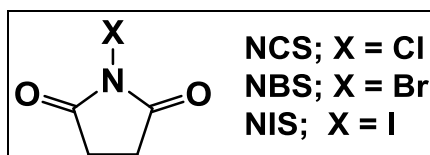
ピペコリン酸由来の環状アミノケテンシリルアセタールを基質として用いた場合の最適条件¹⁴⁾を用いて検討を行ったところ、目的物 **2-2.3** を収率 69% で得た (Entry 1)。反応時間を延ばすことで収率が向上すると考え検討を行ったが、差異は認められなかった (Entry 2)。反応温度を上げた場合には、収率は低下した (Entries 3 and 4)。

酸化剤の検討を行った (Table 2-2-2)。

Table 2-2-2 : 条件検討 2



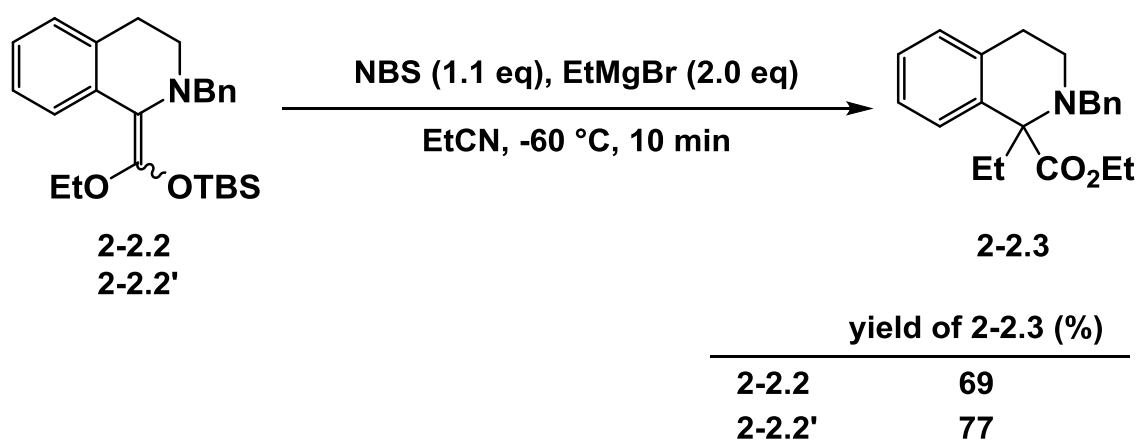
Entry	Oxidant	Yield (%)
1	NCS	50
2	NBS	69
3	NIS	66



酸化剤として三種類の NXS を検討したところ、従来通り NBS を用いた場合に最も良い結果が得られた (Entries 1-3)。

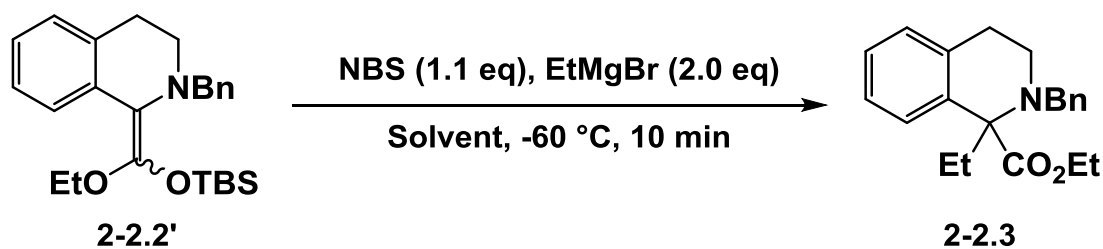
2-2.3 の収率が中程度に留まるのは、基質 2-2.2 を精製せずに用いた結果、無機塩を含んでいるためであると考え、セライト濾過の後に分液操作を行った 2-2.2' を用いて反応を行ったところ、収率の向上が見られた (Scheme 2-2-2)。よって以降は 2-2.2' を基質として用い、検討を行った。

Scheme 2-2-2 : 分液操作の有無による収率への影響



溶媒の検討を行った (Table 2-2-3)。

Table 2-2-3 : 条件検討 3



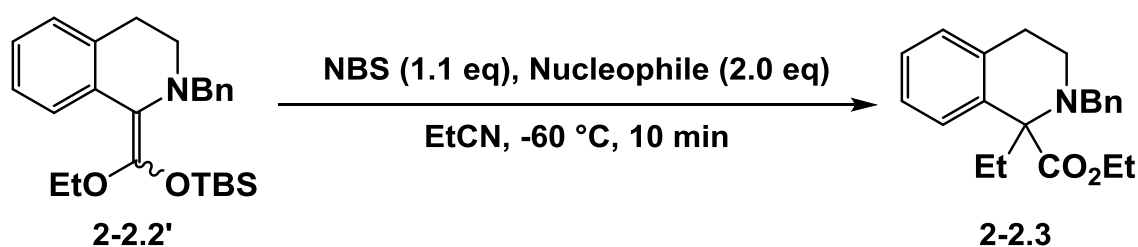
Entry	Solvent	Yield (%)
1	EtCN	77
2	THF	75
3	CH ₂ Cl ₂	62
4	Et ₂ O	trace
5	PhMe	trace

THF を用いた場合 (Entry 2) はプロピオニトリルと同等の収率で、ジクロロメタンを用いた場合 (Entry 3) は収率の低下がみられた。また、エーテルやトルエンを用いた場合は NBS による酸化がほとんど進行せず、目的物はほとんど得られなかった (Entries 4 and 5)。

これらの溶媒検討の結果はピペコリン酸由来の環状アミノケテンシリルアセタールの場合と同様の傾向であった¹⁴⁾。

有機金属反応剤の検討を行った (Table 2-2-4)。

Table 2-2-4 : 有機金属反応剤の検討



Entry	Nucleophile (Solv.)	Yield (%)
1	EtMgBr (Et ₂ O)	77
2	EtMgBr (THF)	70
3	EtMgCl (Et ₂ O)	58
4	Et ₂ AlCl (hexane)	0
5	Et ₂ Zn (hexane)	2
6 ^a	EtMgBr (Et ₂ O)	83

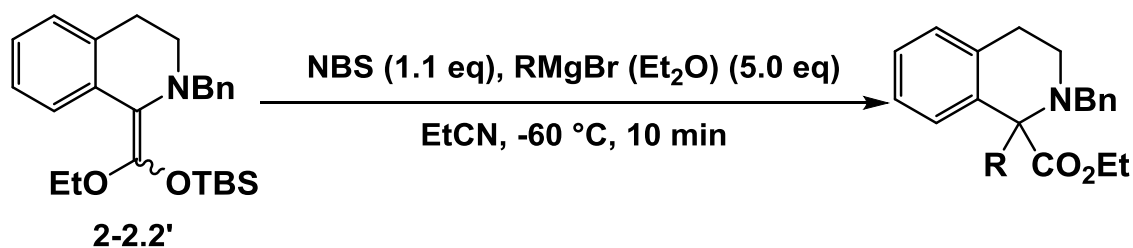
a: Grignard reagent (5.0 eq) was used.

THF 溶媒の Grignard 反応剤よりもエーテル溶媒のものの方が良い収率であった (Entries 1, 2)。また、クロライドのものよりブロマイドのものの方が良い収率であった (Entries 1, 3)。これらの結果から求核性の強すぎる Grignard 反応剤は本反応に向かないことが推察される。また、有機アルミニウム反応剤や有機亜鉛反応剤では目的の反応は進行しなかった (Entries 4, 5)。これらの結果も過去の検討と同様の傾向を示した (Entries 1, 2, 4, 5)。Grignard 反応剤の当量を増やしたところ収率の向上が見られた (Entry 6)。

様々な Grignard 反応剤を用い、求核付加反応を行った (Table

2-2-5)。

Table 2-2-5 : Grignard 反応剤の検討



Entry	RMgBr	Product	Yield (%)
1	EtMgBr	2-2.3	83
2	<i>i</i> BuMgBr	2-2.4	78
3	<i>i</i> PrMgBr	2-2.5	70
4	CyMgBr	2-2.6	65
5	<i>t</i> BuMgBr	2-2.7	29
6	PhMgBr	2-2.8	73
7	PhC≡CMgBr	2-2.9	76

sp^3 炭素を有する Grignard 反応剤では、一級炭素を有する反応剤 (Entries 1, 2) と二級炭素を有する反応剤 (Entries 3, 4) で良好な収率で目的物が得られた。低収率ではあるが三級炭素を有する Grignard 反応剤の場合でさえも目的物が得られた (Entry 5)。これはイミニウム塩がベンゼン環と共役するため、イミニウム炭素周辺が立体的に空いたことが理由として考えられる。

sp^2 炭素や sp 炭素を有する Grignard 反応剤を用いた場合も良好な収率で目的物が得られた (Entries 6, 7)。

以上述べてきたように環状アミノケテンシリルアセタールから調製したイミニウム塩に対する求核付加反応による 1 位

に四級炭素を有するテトラヒドロイソキノリンの合成を行った。本反応では様々な Grignard 反応剤を求核剤として用いることが可能であり、今後生理活性化合物合成への応用などが期待される。

第三章 閉環メタセシスによるアザビシクロ骨格構築

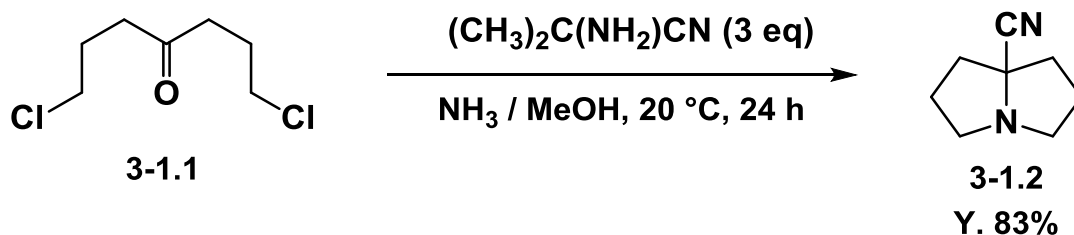
第一節 従来のアザビシクロ骨格構築

アザビシクロ化合物はアルカロイド類などの天然物に広く見られる構造であり、抗ガンや抗菌等の様々な活性を有するため、これまでも様々な合成手法が開発されてきた。

2003年岡らは、シアニドを用いた1位に四級炭素を有するアザビシクロ化合物の合成を行っている (Scheme 3-1-1)。ケトン **3-1.1** をアンモニアのメタノール溶液中、シアニド源として2-アミノ-2-メチルプロパニトリルを用いて反応を行い、目的の環化体 **3-1.2** を得ている。¹⁵⁾

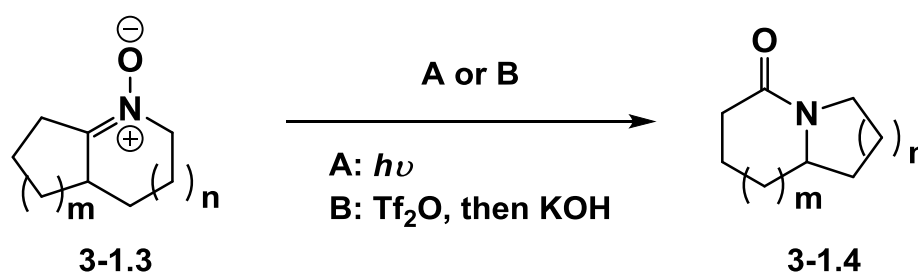
Scheme 3-1-1 : α -アミノニトリルを用いた四級炭素を有する

ビシクロ化合物の合成



2003年 Aubé らはビシクロニトロンのラクタムへの変換を行っている (Scheme 3-1-2)。ニトレン **3-1.3** に対し、UV の照射、又はトリフルオロメタンスルホン酸無水物と水酸化カリウムを加えることで分子内 Schmidt 転位を行い目的のビシクロラクトン **3-1.4** を良好な収率で得ている。¹⁶⁾

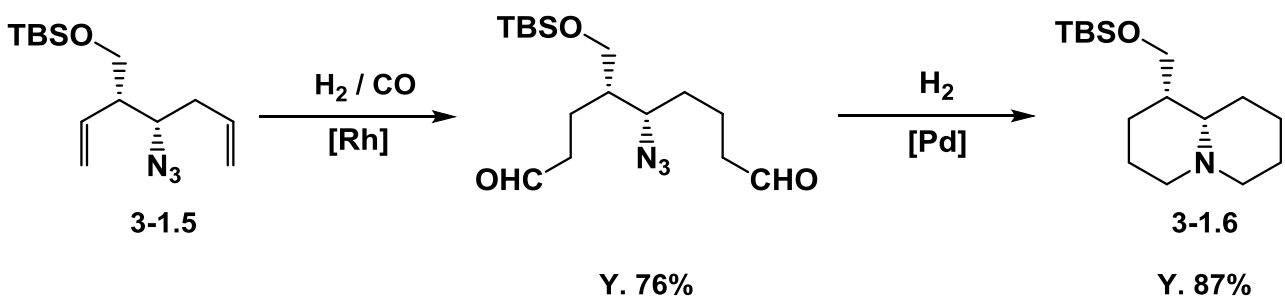
Scheme 3-1-2 : Schmidt 反応を用いたアザビシクロ化合物の合成



Entry	m	n	Method	Yield (%)
1	2	1	A	68
2	2	1	B	75
3	2	2	A	65
4	2	2	B	70
5	3	2	A	50
6	3	2	B	70

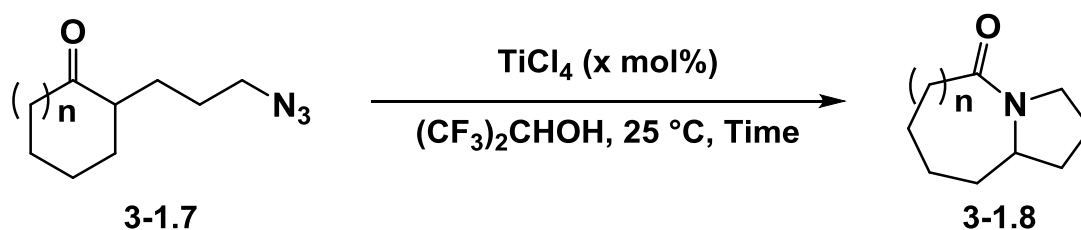
2010年 Mannらは、ホモアリルアジド **3-1.5** に対し、一価のロジウム触媒を用いた末端アルケンのホルミル化、それに続く水素化と還元とのタンデムアミノ化反応によりアザビシクロ化合物 **3-1.6** の合成に成功している (Scheme 3-1-3)。¹⁷⁾

Scheme 3-1-3 : ホルミル化と水素化/還元によるアミノ化を用いた合成法



2013年 Aubé らは、触媒量のルイス酸を用いた分子内 Schmidt 反応によりアザビシクロ化合物の合成を行っている (Scheme 3-1-4)。アジド **3-1.7** に対し触媒量の四塩化チタンを用い、トリフルオロエタノール溶媒中室温で反応を行うことにより目的の環化体 **3-1.8** を高収率で得ている。¹⁸⁾

Scheme 3-1-4 : 触媒量のルイス酸による Schmidt 転位を用いた合成法

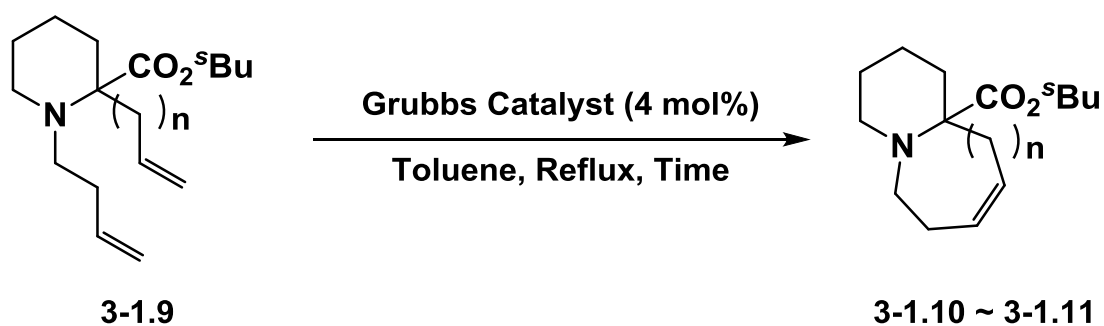


Entry	n	$TiCl_4$ (x mol%)	Time (h)	Yield (%)
1	1	2.5	20	94
2	2	20	48	86
3	3	25	62	90

従来の基質適用範囲の広い合成法では爆発性を有するアジド化合物を使わなければならない点や、四級炭素を有する化合物の合成例がほとんどないなどの問題点があった。

本研究室では環状アミノケテンシリルアセタール由来のイミニウム塩に対する求核付加反応について報告しており、この生成物を用いることで、四級炭素を含む 6-6、6-7 員環のアザビシクロ化合物の合成を報告している。そこで、6-8 員環のビシクロ化合物の合成を目指し、検討したので詳細に報告する。⁸⁾

Scheme 3-1-5 : 先行研究

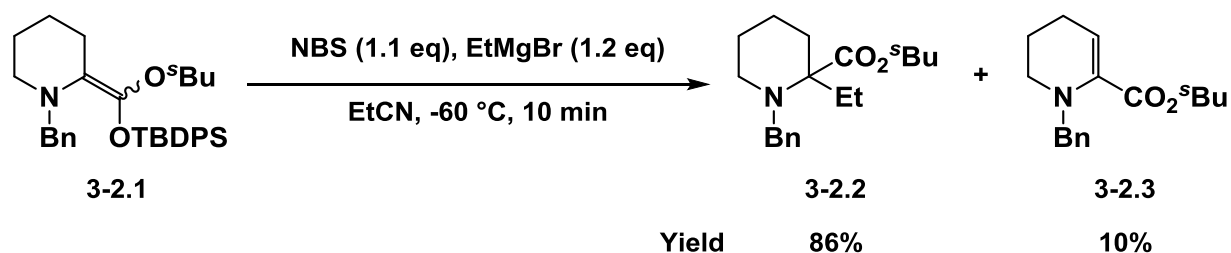


Entry	n	Catalyst	Time (h)	Yield (%)
1	0	Hoveyda Grubbs 2nd	5	83
2	1	Grubbs 1st	7.5	54

第二節 イミニウム塩に対する求核付加反応と 閉環メタセシスによる骨格構築⁸⁾

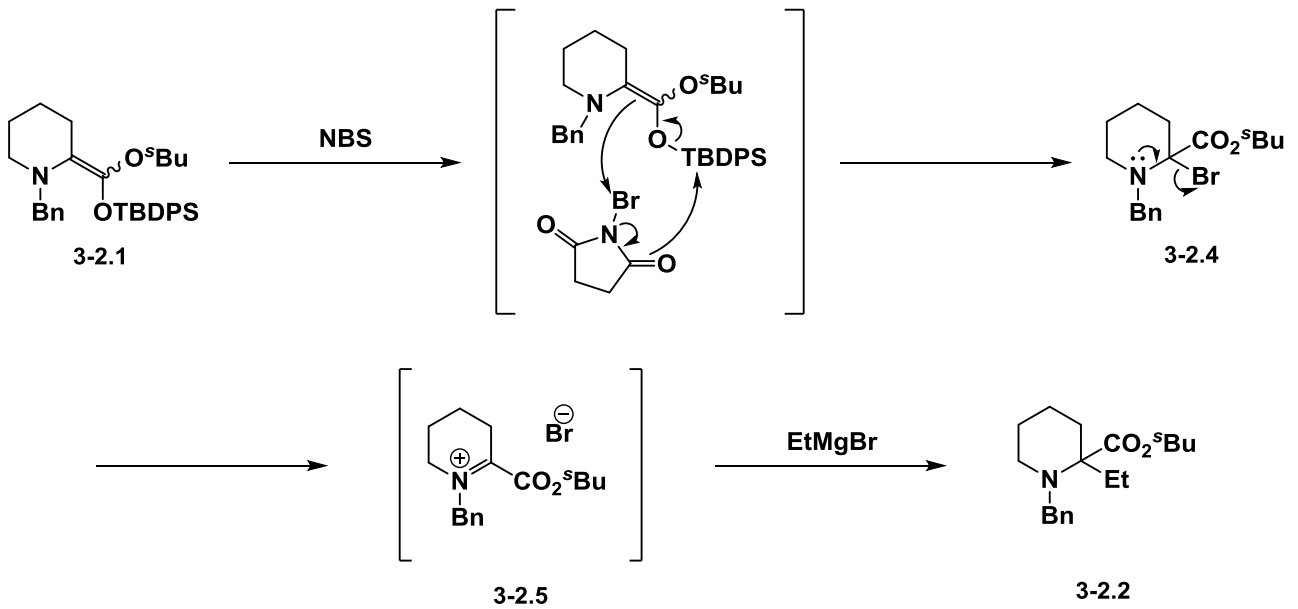
前節でも述べたように、本研究室では環状アミノケテンシリルアセタール由来のイミニウム塩に対する求核付加反応について報告している (Scheme 3-2-1)。

Scheme 3-2-1 : 環状アミノケテンシリルアセタール由来のイミニウム塩に対する求核付加反応



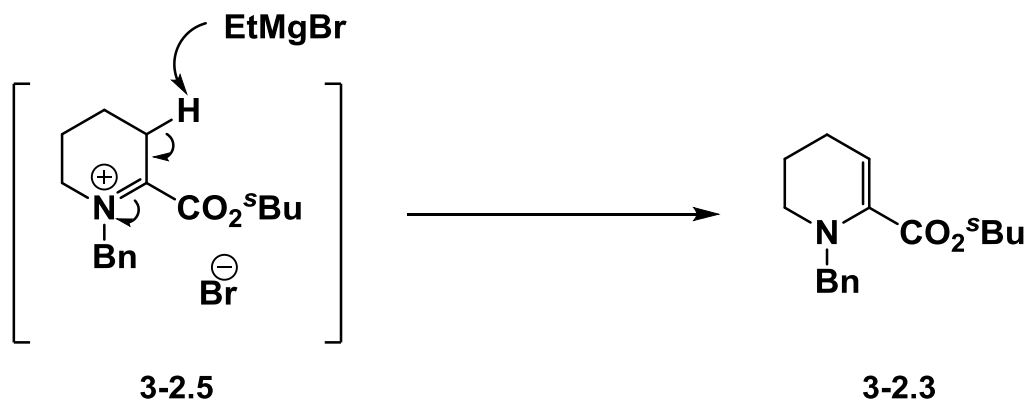
その反応機構は次の様に考えられる (Scheme 3-2-2)。環状アミノケテンシリルアセタール **3-2.1** に対し、*N*-ブロモスクシンイミドを作用させることでケテンシリルアセタールの O-Si 結合が切れ、酸化反応が進行し、 α -ブromoエステル **3-2.4** となる。次に窒素原子上の非共有電子対の押し込みにより、臭化物イオンが脱離し、イミニウム塩 **3-2.5** が形成する。その後、窒素の付け根の炭素原子に Grignard 反応剤が求核付加することで四級炭素を有する環状アミノ酸誘導体 **3-2.2** が得られると考えている。

Scheme 3-2-2 : 反応機構



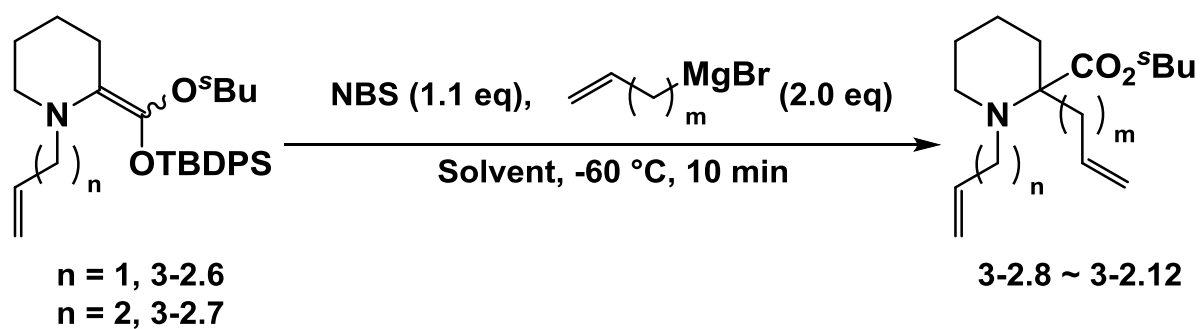
また、副生成物のエナミン体の生成は次の様に考えられる (Scheme 3-2-3)。形成したイミニウム塩 **3-2.5** の α 水素が Grignard 反応剤により引き抜かれ、エナミン **3-2.3** となる。

Scheme 3-2-3 : エナミンの反応機構



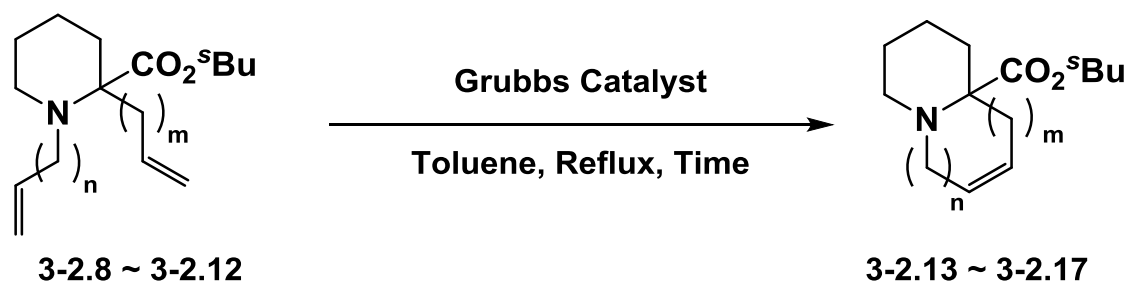
これを応用し、当研究室では窒素上に不飽和結合を有するアミノケテンシリルアセタールから調製したイミニウム塩に対し二重結合を有する求核剤を付加させることで 2 つの不飽和結合を有するアミノ酸誘導体を合成し (Table 3-2-1)、その後 Grubbs 触媒を用いた閉環メタセシス反応により、アザビシクロ化合物の合成を行っている (Table 3-2-2)。

Table 3-2-1 : 先行研究



Entry	n	m	Solvent	Yield (%)
1	1	0	EtCN	63 (3-2.8)
2	1	1	CHCl ₃	52 (3-2.9)
3	1	2	EtCN	77 (3-2.10)
4	2	0	EtCN	65 (3-2.11)
5	2	1	CH ₂ Cl ₂	47 (3-2.12)

Table 3-2-2 : 先行研究

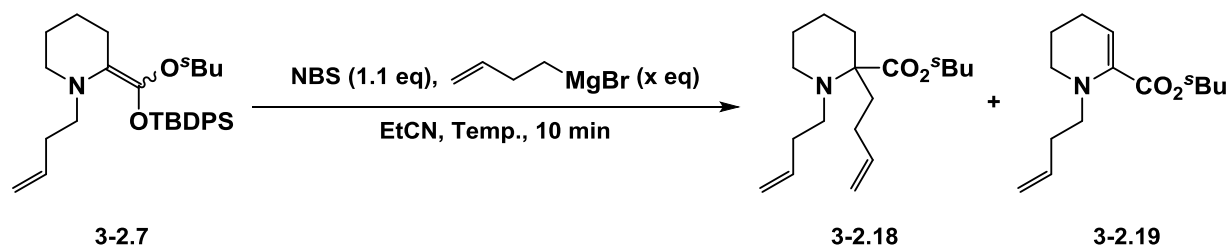


Entry	n	m	Catalyst (X mol%)	Time (h)	Yield (%)
1	1	0	Grubbs 2nd (4)	4	78 (3-2.13)
2	1	1	Grubbs 1st (5)	7	71 (3-2.14)
3	1	2	Grubbs 1st (5)	6	78 (3-2.15)
4	2	0	Hoveyda Grubbs 2nd (5)	5	83 (3-2.16)
5	2	1	Grubbs 1st (8)	5	72 (3-2.17)

本修士研究では、さらなる基質適用範囲の拡大のために、窒素上にホモアリル基を導入したアミノケテンシリルアセタール由来のイミニウム塩に対しホモアリルマグネシウムブロミドを付加させたアミノ酸誘導体を合成し、その後閉環メタセシス反応を行うことで 6-8 員環のアザビシクロ化合物の合成を検討した。

初めに、ピペコリン酸由来のアミノケテンシリルアセタール **3-2.7** のホモアリル化反応を行った (Table 3-2-3)。アミノケテンシリルアセタール **3-2.7** に対し、酸化剤として NBS、求核剤としてホモアリルマグネシウムブロミド、プロピオニトリル中 $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ で反応を行ったところ、付加体 **3-2.18** を収率 24% で、副生成物であるエナミン **3-2.19** を収率 24% で得た (Entry 1)。酸化を促進するため NBS に対してアミノケテンシリルアセタール **3-2.7** を加えるように手順を変更したところ、収率が向上した (Entry 2)。副生成物のエナミンはホモアリルマグネシウムブロミドが塩基として働くために生成すると考え、それを抑制するためにホモアリルマグネシウムブロミドの当量を 1.5 当量に減らしたところ、エナミンは減少したが、付加体 **3-2.18** の収率も低下した (Entry 3)。イミニウム塩の状態をより安定にすることによりエナミンの生成を抑制できると考え、温度を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に下げたところ、エナミンは減少し、付加体の収率は 49% に向上した (Entry 4)。

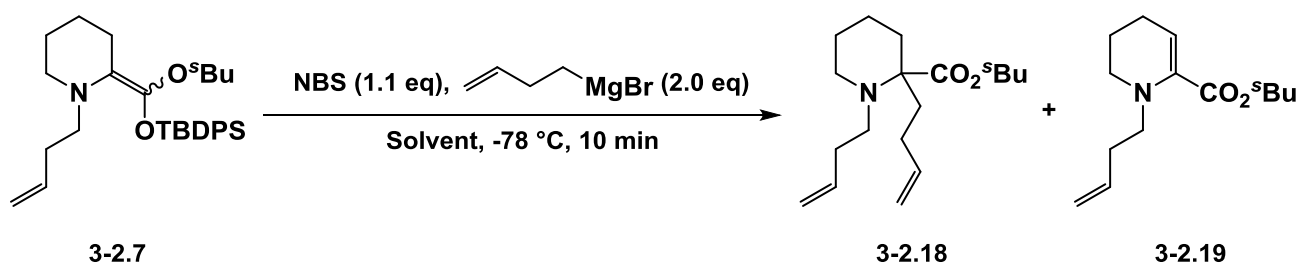
Table 3-2-3 : 求核付加反応



Entry	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{MgBr (x eq)}$	Temp. (°C)	Yield of 3-2.18 (%)	Yield of 3-2.19 (%)
1	2.0	-60	24	24
2	2.0	-60	46	33
3	1.5	-60	31	22
4	2.0	-78	49	20

次に溶媒検討を行った (Table 3-2-4)。種々の溶媒で検討を行ったが、プロピオニトリルを用いた場合より高い収率で付加体 **3-2.18** を得ることはできなかった。

Table 3-2-4 : 溶媒検討

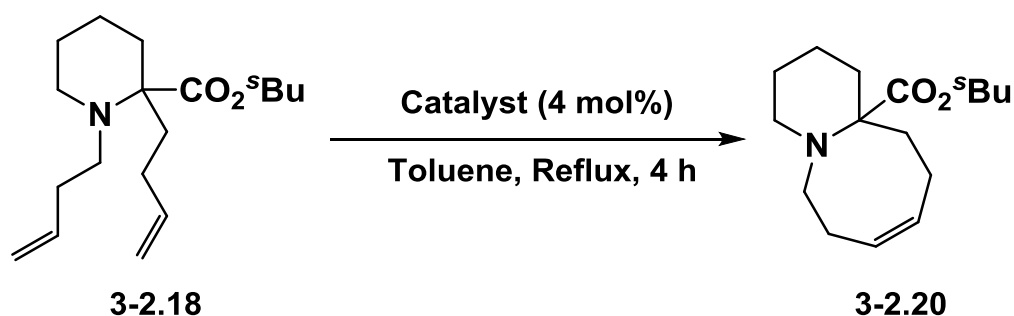


Entry	Solvent	Yield of 3-2.18 (%)	Yield of 3-2.19 (%)
1	EtCN	49	20
2	CH_2Cl_2	36	8
3 ^{a)}	DMF	8	61
4	THF	30	16

a) The reaction was performed at -60 °C.

ビスクロ化合物の合成を行った (Table 3-2-5)。アミノ酸誘導体 **3-2.18** に対し、触媒として Grubbs 1st を 4 mol%、トルエン溶媒中、加熱還流下で閉環メタセシス反応を行ったところ、環化体 **3-2.20** を収率 4% で得た (Entry 1)。触媒を Grubbs 2nd、Hoveyda Grubbs 2nd に変更し、それぞれ反応を行ったところ、Grubbs 2nd を用いた場合、最も良い収率 9% で環化体を得た (Entries 2 and 3)。いずれの場合も原料は完全には消費されなかった。

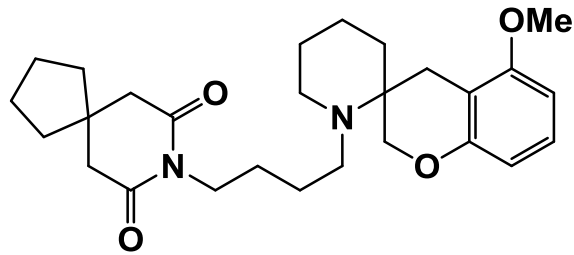
Table 3-2-5 : 閉環メタセシス反応



Entry	Catalyst	Yield (%)	Recovery of the Starting Material (%)
1	Grubbs 1st	4	90
2	Grubbs 2nd	9	91
3	Hoveyda Grubbs 2nd	6	47

メタセシス反応の収率が低い理由として、生成する環化体が八員環であるため、環化が熱力学的に不利であることや、¹⁹⁾窒素原子上の非共有電子対が触媒のルテニウム原子に配位することで基質が触媒のリガンドとして作用してしまいメタセシス反応が進行しにくいことが考えられる。²⁰⁾

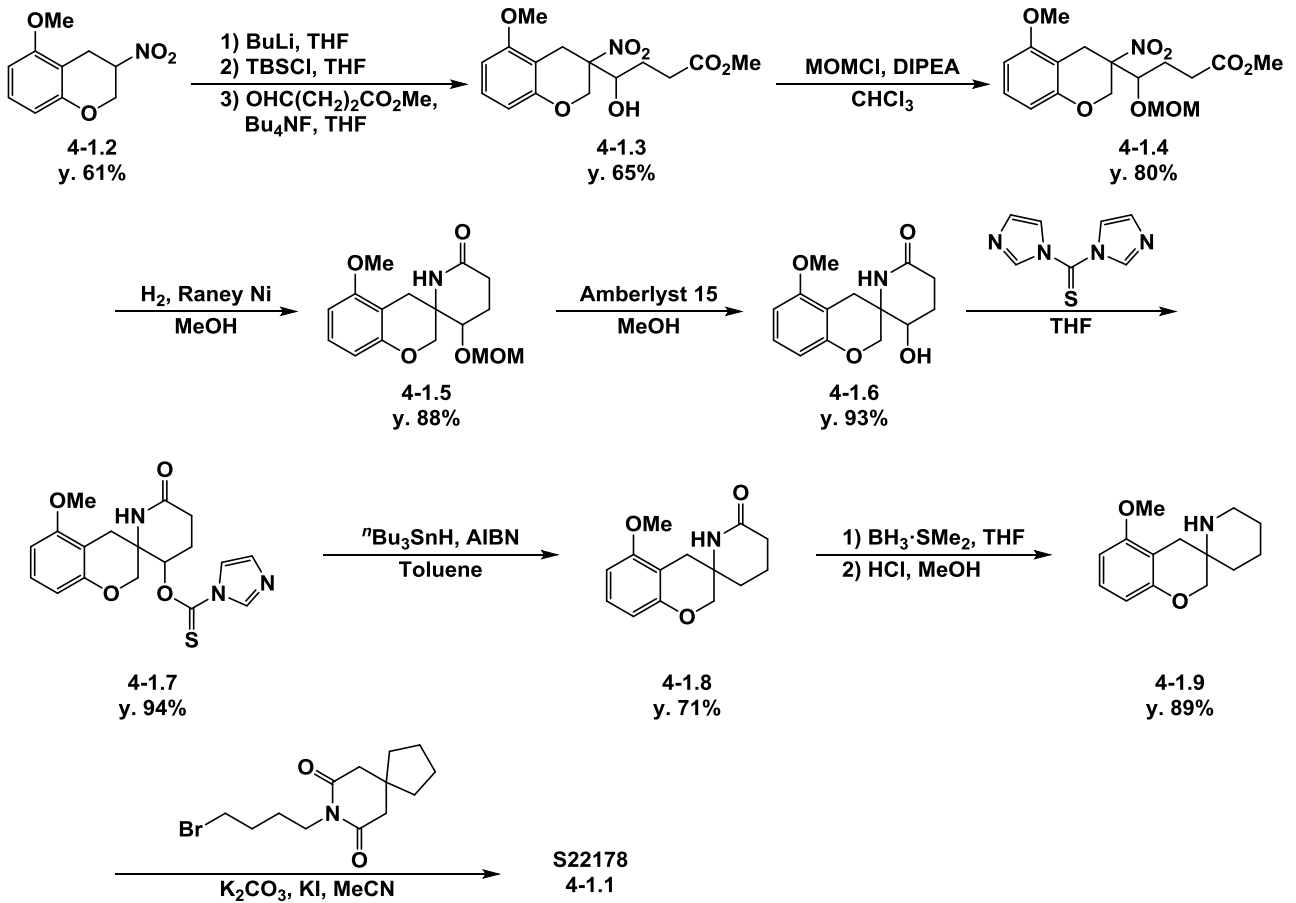
以上、述べてきたように環状アミノケテンシリルアセタール由来のイミニウム塩に対する求核付加反応によりアミノ酸誘導体を合成し、その後の閉環メタセシスによる八員環を含むアザビシクロ化合物の合成は、低収率ではあるが達成できた。

第四章 S22178 の全合成⁸⁾

S22178
4-1.1

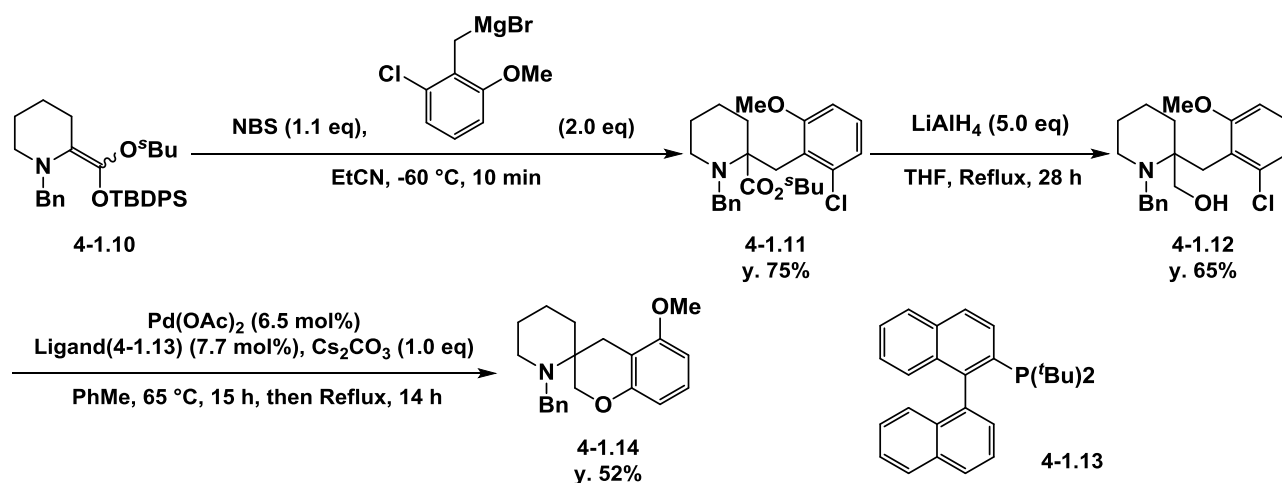
S22178(4-1.1)は 1996 年に Guilaumet らによって報告された化合物でセロトニン受容体 5-HT_{1A} との高い親和性が報告されている (Scheme 4-1)。²¹⁾²²⁾そのため、抗うつや抗不安薬への応用が期待されている。

Scheme 4-1 : Guilaumet らによる全合成



当研究室では 2013 年に環状アミノケテンシリルアセタールから調製したイミニウム塩に対する求核付加反応を鍵反応とした S22178(4-1.1)の合成研究を行い、中間体 4-1.14 までの合成を達成している。¹⁴⁾

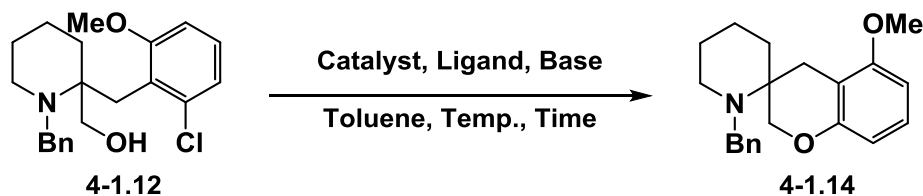
Scheme 4-1 : 先行研究



本修士研究では、この S22178 の全合成の達成、及び一部ステップにおける条件検討を行ったので以下報告する。

まず、OH 基と Cl 基でのカップリングによる 4-1.12 から 4-1.14 への変換の条件検討を行った。

Table 4-1 : 分子内カップリングの検討



Entry	Cataryst (mol%)	Ligand (mol%)	Base (eq)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
1 ^a	Pd(OAc) ₂ (6.5)	4-1.13 (7.7)	Cs ₂ CO ₃ (1.6)	65 to Reflux	29	52
2	Pd(OAc) ₂ (5.0)	4-1.13 (6.0)	Cs ₂ CO ₃ (1.5)	Reflux	20	26
3	Pd(OAc) ₂ (10.0)	4-1.13 (12.0)	Cs ₂ CO ₃ (1.5)	Reflux	21	58
4	Pd(OAc) ₂ (10.0)	4-1.13 (12.0)	Cs ₂ CO ₃ (1.5)	90	38	0
5	Pd(OAc) ₂ (10.0)	4-1.13 (12.0)	Cs ₂ CO ₃ (2.0)	Reflux	21	62
6 ^b	CuCl (5.0)	-	NaH (1.25)	Reflux	16	n.r.

a) The reaction was paformed at 65 °C for 14 h then reflux for 15 h.

b) Toluene/EtOAc (4/1) was used as the solvent.

Pd 触媒を用いたカップリング反応の検討を行った (Entries 1-5)。²³⁾Entry 1 は過去の検討の結果である。参考にした文献では 70 °C で反応を行っていたため、初めは 65 °C で検討を行ったが、反応が進行しなかったため、加熱還流まで昇温し検討を行った。他の経路で反応が進行したのではないかと考え、触媒量・リガンド量を減らし、検討を行ったが、収率は低下した (Entry 2)。触媒量・リガンド量を増やしたところ収率が向上した (Entry 3)。反応温度を低下させ、他の経路での反応の抑制を試みたが、反応そのものが進行しなかった (Entry 4)。塩基を増やすことにより、反応を促進できると考え検討を行ったところ、更なる収率の向上が見られた (Entry 5)。銅触媒での検討を行ったが、反応は進行しなかった (Entry 6)。

次に脱ベンジル化の検討を行った。

Table 4-2 : 脱ベンジル化の検討

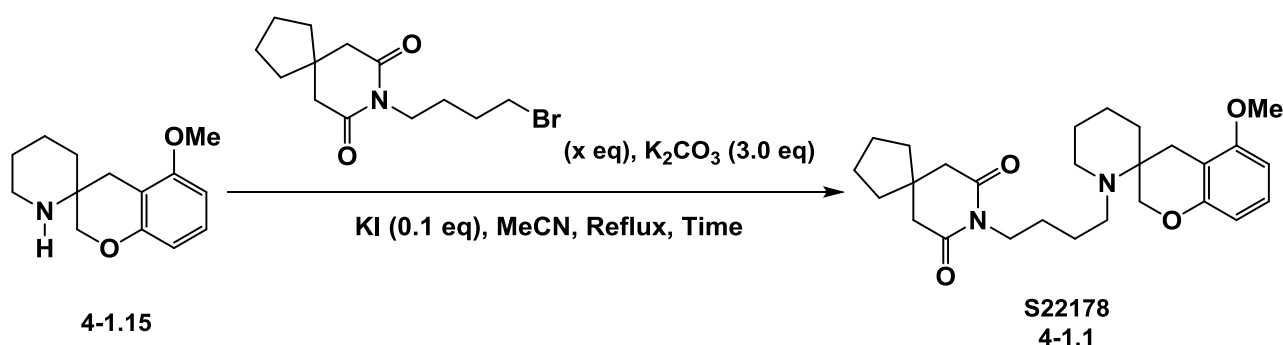
Entry	Catalyst (mol%)	Solvent	Time (h)	Yield (%)
1	5% Pd/C (5)	EtOH	16	n.r. ^a
2	10% Pd/C (10)	EtOH	10.5	43
3	10% Pd/C (10)	EtOH/AcOH (4/1)	20	40
4	10% Pd/C (10)	EtOH/AcOH (4/1)	0.5	72

a) S.M.R. 96%

5% Pd/C を触媒として用いたが、反応は進行せず原料回収となった (Entry 1)。10% Pd/C に触媒を変更したところ中程度の収率で目的物を得た (Entry 2)。反応を促進する目的で酢酸を添加したところ、収率は中程度となった (Entry 3)。過剰反応が起こったと考え、反応時間を 30 分に短縮したところ、目的物を良好な収率で得た (Entry 4)。

最終ステップのアルキル化の検討を行った。

Table 4-3 : アルキル化の検討



Entry	x eq	Time (h)	Yield (%)
1	1.2	39	41
2	2.0	72	47

塩基性条件で反応を行うことにより目的物を中程度の収率で得た (Entry 1)。アルキルブロミドの当量を増やすことによって反応を促進できると考え検討を行ったが、収率に大幅な変化は見られなかった (Entry 2)。これは、アミンの嵩高さにより反応が阻害されたからであると考えられる。

以上の反応により (±)-S22178(4-1.1)の全合成を達成した。

一方、S22178 は (+)体がより強い活性を有することが報告されている。²²⁾そこで、S22178 の不斉合成を指向した、イミニ

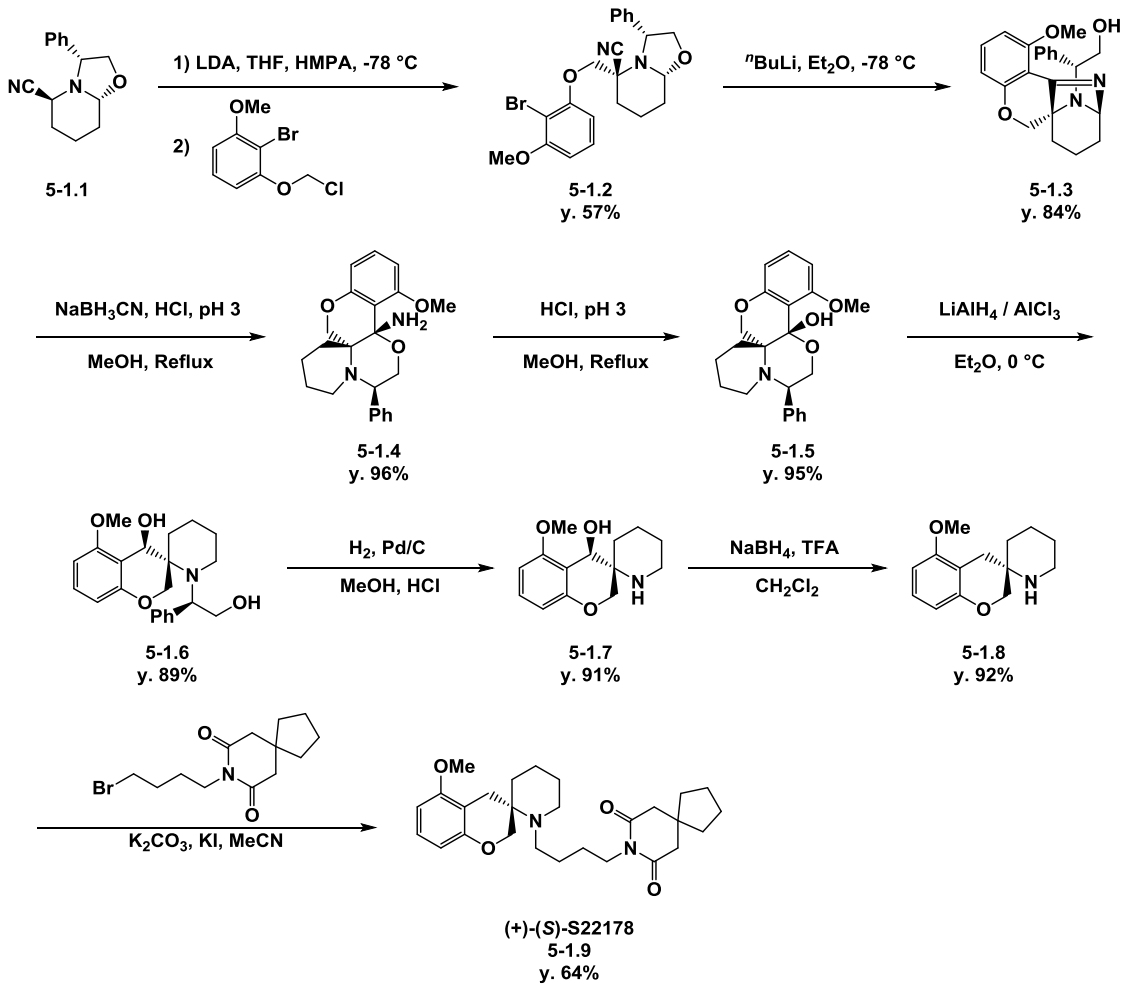
ウム塩に対する不斉求核付加反応の検討を行ったので、次章で報告する。

第五章 イミニウム塩に対する不斉求核付加反応

第一節 従来のイミニウム塩に対する不斉求核付加反応

前章で S22178 の全合成を行ったように、イミニウム塩に対する求核付加反応は有用性のある手法であるが不斉点のコントロールには至っていない。しかしながら、現代において不斉点を有する生理活性化合物はその作り分けを求められている。S22178 においても 1996 年に *Guillaumet* らによって (+) 体の方がより高活性であることが報告され、²¹⁾2003 年に同じく *Guillaumet* らによってエナンチオ選択的な合成が成されている (Scheme 5-1-1)。²²⁾

Scheme 5-1-1 : Guillaumet らによる S22178 の不斉全合成

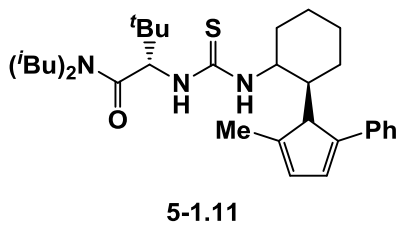
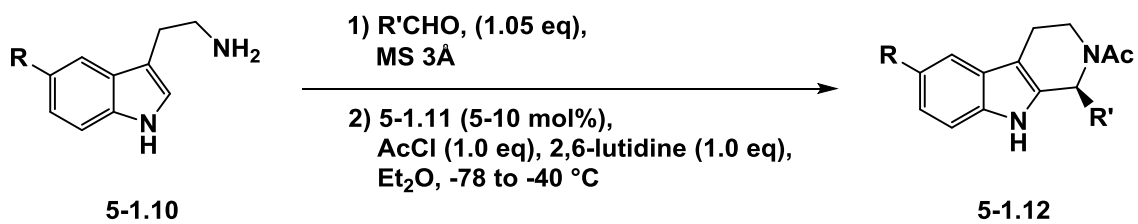


そこで、イミニウム塩に対する不斉求核付加反応の開発を目指し、検討を行った。

本節では、初めにこれまでに報告されているイミニウム塩に対する不斉求核付加反応について述べる。

2004年、Jacobsenらはトリプトファン由来のイミン **5-1.10** とアルデヒドを反応させイミンとした後に、チオウレア触媒 **5-1.11** を用いて Pictet-Spengler 反応を行うことにより環化体 **5-1.12** をエナンチオ選択的に得ている。²⁴⁾

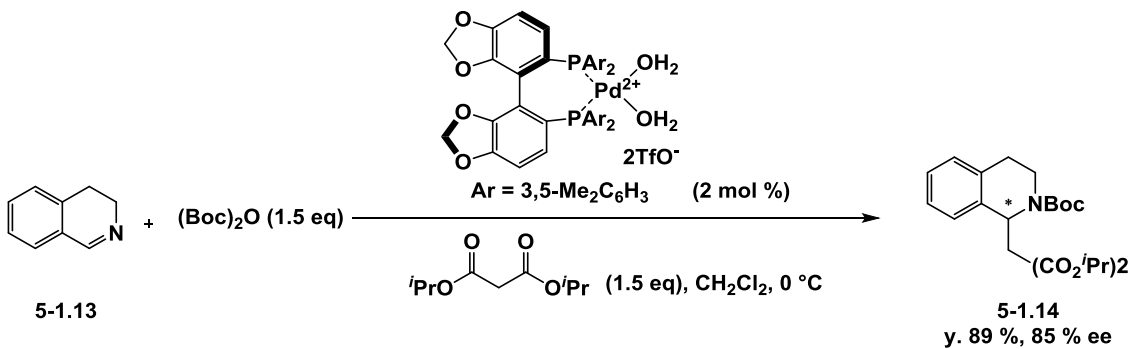
Scheme 5-1-2 : チオウレア触媒を用いたイミニウム塩に対する不斉求核付加反応



Entry	R	R'	yield (%)	ee (%)
1	H	$CH(CH_3)_2$	67	85
2	MeO	$CH(CH_2CH_3)_2$	81	93

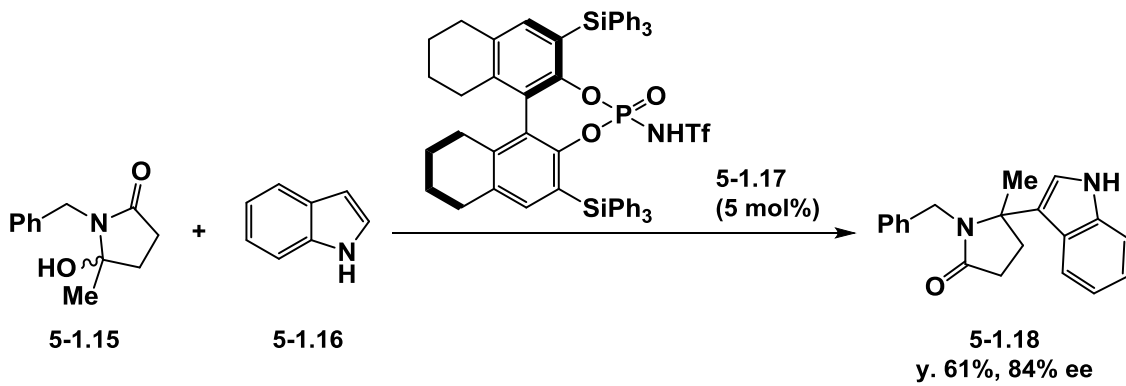
2008年袖岡らはジヒドロイソキノリン **5-1.13** に対し二炭酸ジ-*tert*-ブチルが付加した後に、パラジウムを介した脱炭酸、窒素上の非共有電子対の押し込みによる *tert*-ブトキシドの脱離により形成したイミニウム塩に対するキラルパラジウムエノラートの付加によりテトラヒドロイソキノリン誘導体 **5-1.14** をエナンチオ選択的に得ている。²⁵⁾

Scheme 5-1-3 : キラルパラジウムエノラートを用いた
イミニウム塩に対する不斉求核付加反応



2010年 Rueping らはヘミアミナール **5-1.15** に対し、キラルリン酸 **5-1.16** とインドール **5-1.17** を用いることにより、イミニウム塩に対する不斉求核付加反応を行っている。²⁶⁾

Scheme 5-1-3 : キラルリン酸を用いたイミニウム塩に対する求核付加反応



以上述べてきたように、イミニウム塩に対する不斉求核付加反応は重要な反応にも関わらず報告例はほとんど存在しない。これはイミニウム塩の反応性が非常に高いために、反応の制御が困難なためである。また、これらの反応は *N*-アシルイミニウム塩に対する求核付加反応であり、基質適用範囲に限られたものであるといった課題が存在する。

本修士研究では、アミノケテンシリルアセタールを酸化することでイミニウム塩を形成できることをすでに見出している。この際、アミノケテンシリルアセタールに不斉補助基を導入することにより、キラルなイミニウム塩を形成でき、不斉求核付加反応へと展開できると考え検討を行ったので次節にて報告する。

第二節 キラル補助基を有するイミニウム塩に対する 不斉求核付加反応

アミノケテンシリルアセタール由来のイミニウム塩に対する求核付加反応を行うにあたり、基質にキラル補助基を導入した。この際、導入の容易さや、後に外す際の利便性を考慮し、エステル部位に補助基を導入することとし、Evansらが開発したオキサゾリジノン骨格のもの (Figure 5-2-1)²⁷⁾と正宗らが開発したエフェドリン由来のもの (Figure 5-2-2)²⁸⁾を用い検討を行った。

Figure 5-2-1

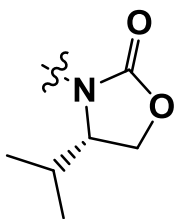
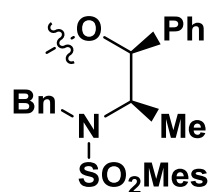
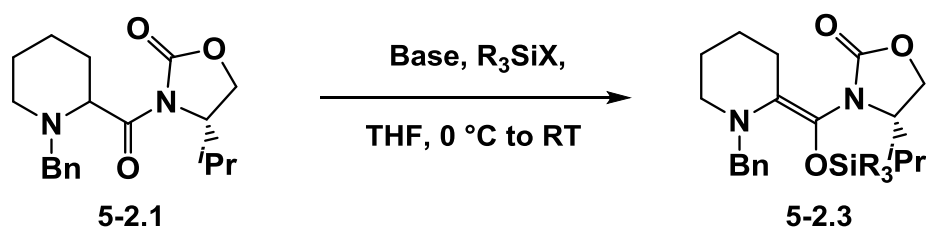


Figure 5-2-2



まず、キラル環状アミノケテンシリルアセタールの合成を行った (Table 5-2-1)。原料はジアステレオマーであるが、カラムクロマトグラフィーにより分離することができた。絶対立体配置の決定を行っていないので、R_f 値の高い方を **5-2.1**、低い方を **5-2.2** とする。

Table 5-2-1 : 基質合成 1



Entry	Base (eq)	R ₃ SiX (eq)	Time (h)	Yield (%)	S.M.R (%)
1	DBU (1.1)	TBSOTf (1.1)	2	0	87
2 ^a	DBU (1.1)	TBSOTf (1.1)	6	0	90
3 ^a	DBU (1.3)	TBSOTf (2.0)	8.5	0	89
4 ^b	PhLi (1.3)	TBSCl (1.2)	4.5	0	n.d

a: Reaction was performed at 40 °C.

b: Reaction was performed from -78 °C to RT.

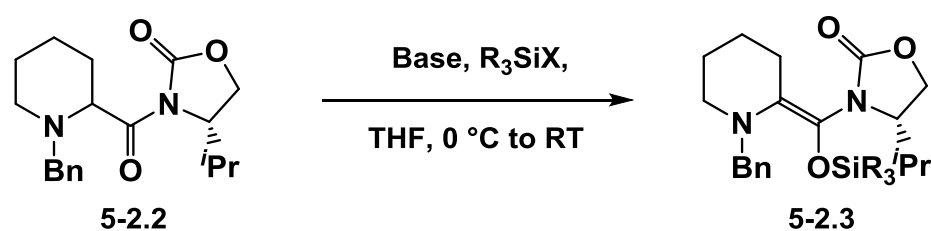
基質 **5-2.1** 及び **5-2.2** を用いた場合には、これまで用いてきた LDA と R₃SiCl の条件ではアミノケテンシリルアセタールの合成ができないことは以前の研究により明らかになっていた²²⁾。これは LDA の嵩高さのためにアミドの α 位のプロトンに近づけないためであると考え、小さい塩基を用いることで解決できると考えた。

しかし、小さい塩基を用いた場合には活性アミドに対する求核付加反応が優先する恐れもあるため、Push-Pull を用いたアミノケテンシリルアセタールの合成を検討した (Entries 1 -

3)。反応温度を高めたり、用いる試薬量を増やしたが目的物は得られず原料回収となった。

小さい強塩基である PhLi を用いる検討も行った (Entry 4)。TLC 上では目的物のような挙動を示すスポットが観測できたが、単離することはできなかった。

Table 5-2-2 : 基質合成 2



Entry	Base (eq)	R ₃ SiX (eq)	Time (h)	Yield (%)	S.M.R (%)
1	DBU (1.1)	TBSOTf (1.1)	2	0	87
2 ^a	DBU (1.1)	TBSOTf (1.1)	2	0	73
3 ^b	DBU (1.1)	TBSOTf (1.1)	8	0	58
4 ^c	PhLi (1.3)	TBSCl (1.2)	4.5	trace	22
5 ^c	PhLi (1.3)	TESCl (1.2)	13	0	28

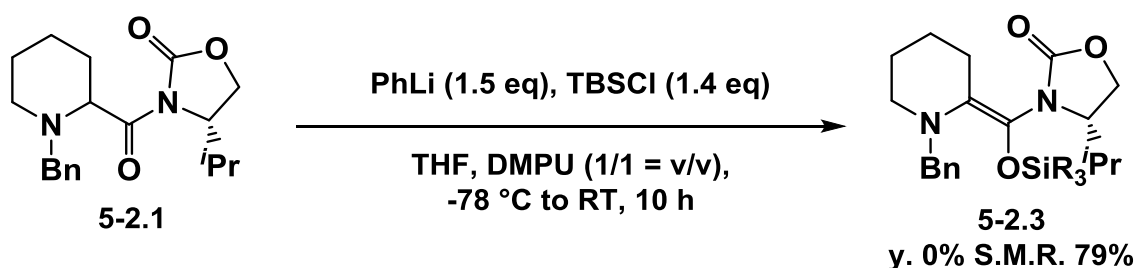
a: Et₂O was used as solvent. b: Reaction was performed at 60 °C.

c: Reaction temperature was warmed from -78 °C to RT.

基質 5-2.2 に対して Push-Pull を用いた場合も、5-2.1 の場合と同様に原料回収となった (Entries 1 - 3)。PhLi と TBSCl を用いた場合には痕跡量ではあるが目的物が得られた。これは、シリル基が大きすぎるために立体障害によりリチウムとケイ素の金属交換が阻害されていると考え、次により小さい TESCl を用いたが目的物は得られなかった (Entry 5)。

次に高極性溶媒を加えることで、塩基の会合状態を変化させることを目的とし DMPU を加える検討を行った (Scheme 5-2-1)。

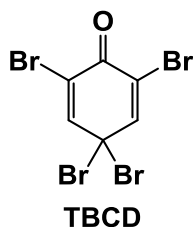
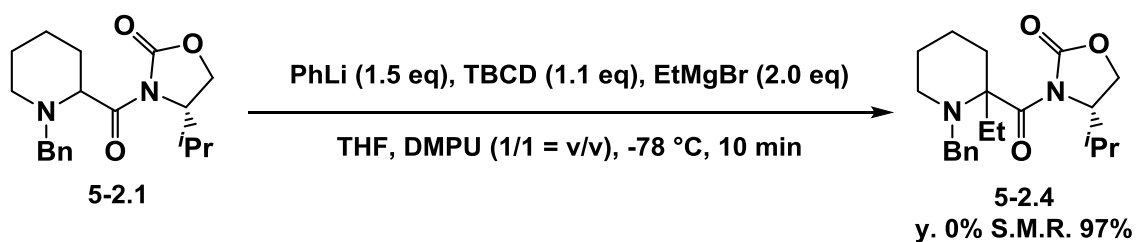
Scheme 5-2-1 : 基質合成 3



この検討の際、TLC 上では目的物らしきスポットを観測できたが、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離を行った後にスポットが消失した。また、アルミナカラムクロマトグラフィーで行った場合も同様にスポットが消失し、更には、粗生成物の段階で冷凍庫にて保存したものからもスポットが消失したため、**5-2.3** が生成したとしても非常に不安定で速やかに分解することが予想される。

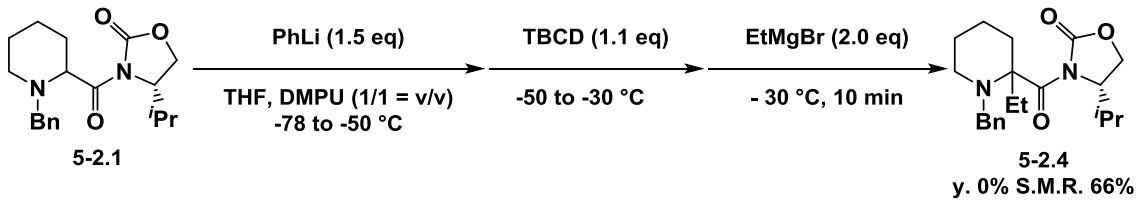
そこで、アミノケテンシリルアセタールとして単離せずに、系内に形成したエノラートに対し、酸化剤を加えることによるイミニウム塩の調製の検討を行った (Scheme 5-2-2)。

Scheme 5-2-2 : 求核付加反応 1



この検討でも目的物は得られず原料回収となった。TLC では常に原料が残っている様子が観察された。温度が低く PhLi が原料のプロトンを引きぬけていない、もしくは酸化が進行していないことが原因であると考え、次に反応温度を高めた条件で検討を行った (Scheme 5-2-3)。

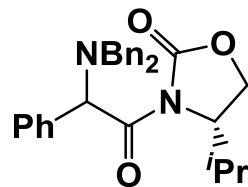
Scheme 5-2-3 : 求核付加反応 2



この条件の場合でも TLC で原料の消失は観察できなかった。

これまでの結果より、基質 **5-2.1** 及び基質 **5-2.2** は α 位のプロトンを引き抜くことが困難であり、アミノケテンシリルアセタールもしくはエノラートの酸化によるイミニウム塩形成に適さないと判断し、立体的に空いていると考えられる基質を用いてイミニウム塩の形成に取り組むこととした (Figure 5-2-3)。

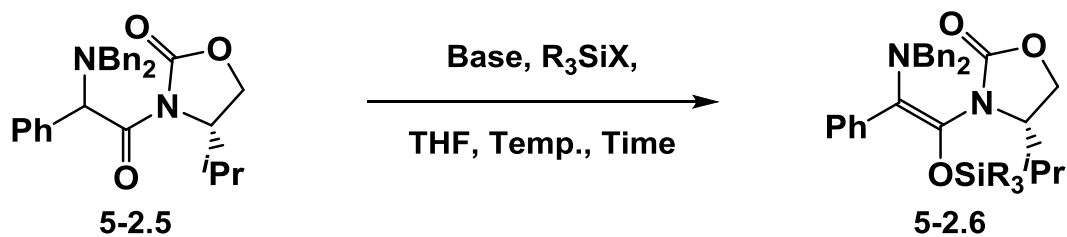
Figure 5-2-3



5-2.5

基質 **5-2.5** はジアステレオマーの混合物を用いて検討を行った。

Table 5-2-3 : 基質合成 4

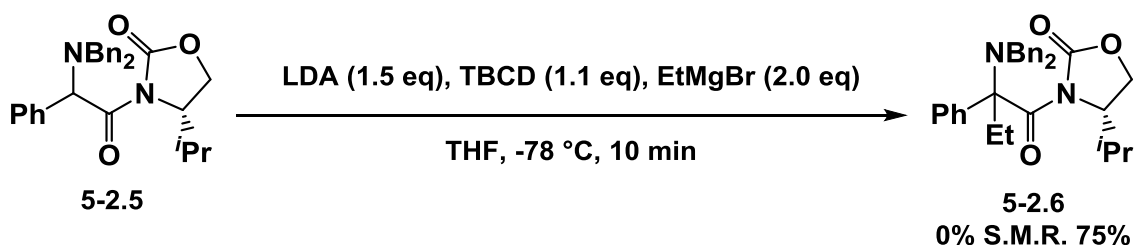


Entry	Base (eq)	R ₃ SiX (eq)	Temp.	Time	Yield (%)	S.M.R (%)
1	LDA (1.5)	TBSCl (1.4)	-78 °C to RT	17 h	0	44
2	DBU (1.2)	TBSOTf (1.2)	0 °C to RT	4 h	0	76

5-2.5 に対しても強塩基の条件 (Entry 1) と Push-Pull の条件 (Entry 2) をそれぞれ検討したが目的物は得られなかった。しかし、Entry 1 の TLC による観察では、目的物の様なスポットが観測されたため生成物が分解していると考えられる。

そこで、アミノケテンシリルアセタールとして単離せずに、直接酸化しイミニウム塩を形成する検討を行った (Scheme 5-2-4)。

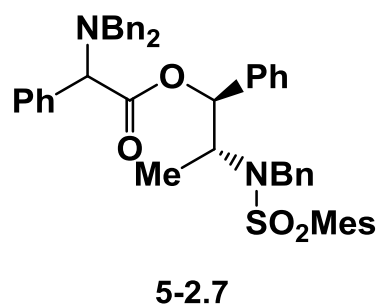
Scheme 5-2-4 : 求核付加反応 3



しかし、目的物を得ることはできず、原料回収となった。

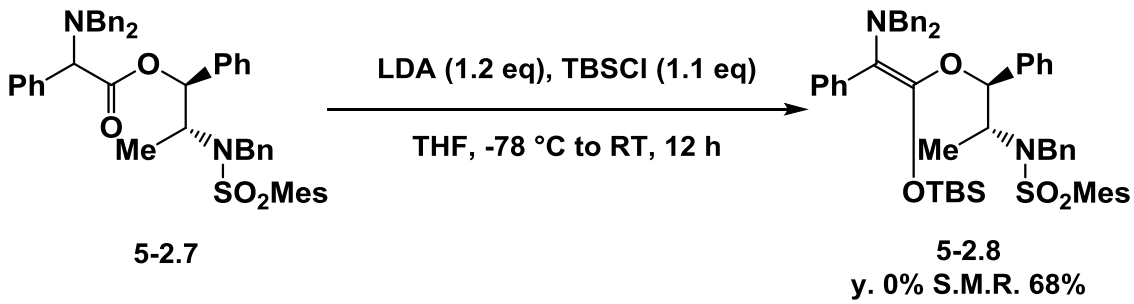
キラル補助基を Figure 5-2-2 のものに変更した基質 **5-2.7** (Figure 5-2-4)を合成し、引き続きキラルアミノケテンシリルセタールの合成検討を行った。

Figure 5-2-4



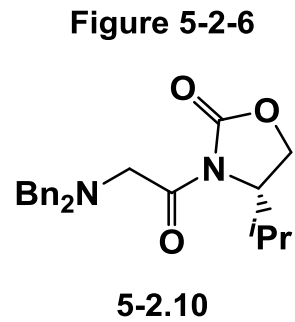
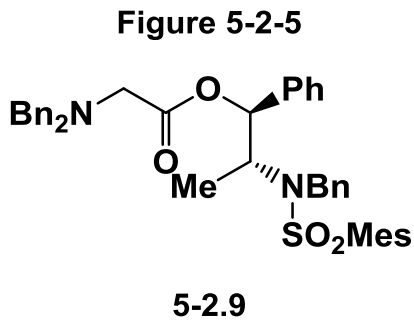
この基質もジアステレオマーの混合物として用いた。

Scheme 5-2-5 : 基質合成 5



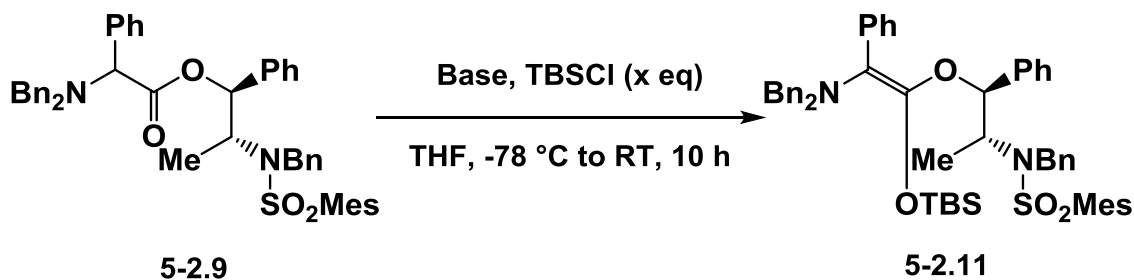
基質 5-2.7 を用いた場合でも、目的物は得られなかった。

基質 5-2.5 及び基質 5-2.7 を用いた場合でも、キラル補助基による立体障害によってカルボニル基の α 位のプロトンが引き抜けていないと考え、更に立体的に空いている基質 5-2.9 (Figure 5-2-5) 及び 5-2.10 (Figure 5-2-6) を合成し、引き続き基質の合成検討を行った。



基質 5-2.9 を用いて検討を行った (Table 5-2-4)。

Table 5-2-4 : 基質合成 6



Entry	Base (eq)	TBSCl (x eq)	Yield (%)
1	LDA (1.2)	1.1	0 ^a
2	PhLi (1.6)	1.5	0 ^b

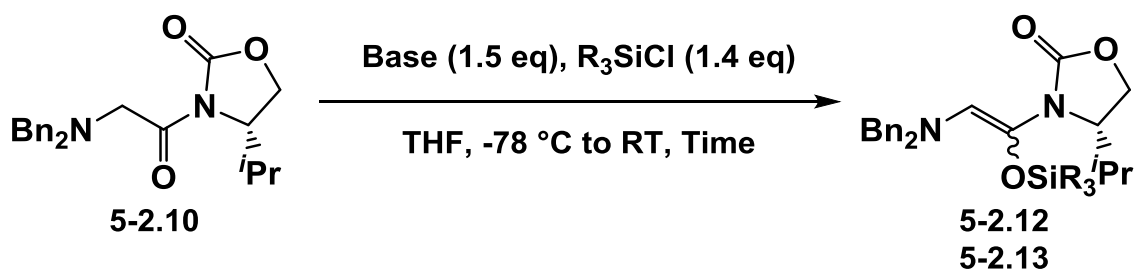
a: S.M.R. was observed. The yield was not determined.

b: S.M.R. 29%

塩基として LDA と PhLi を用いてそれぞれ検討を行ったが、目的物は得られなかった (Table 5-2-4)。PhLi を用いた場合にはカルボニル基に PhLi が攻撃することによって脱離したキラル補助基を 49%回収し、PhLi が塩基としてではなく、求核剤として作用した。

次に、基質 **5-2.10** を用いて検討を行った (Table 5-2-5)。

Table 5-2-5 : 基質合成 7

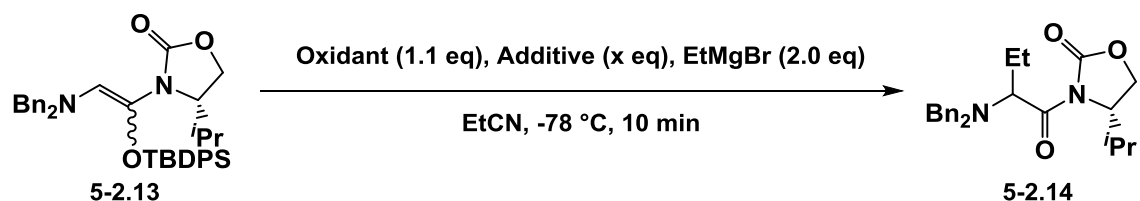


Entry	Base	R ₃ SiCl	Time (h)	Product	Yield (%)
1	LDA	TBSCl	11	5-2.12	20
2	KHMDS	TBDPSCI	4	5-2.13	75

塩基として LDA を用いることで目的物を収率 20%で得た (Entry 1)。しかし、**5-2.12** は不安定であり取り扱いが困難であった。また、TLC 上に目的物以外のスポットが複数観察できた。これは生成物が分解している可能性と LDA が基質に複数あるヘテロ原子に配位した可能性があると考え、より強いシリル保護基である TBDPS 基を用いたうえで、配位しにくい KHMDS を塩基として用いたところ目的物を収率 75%で得た (Entry 2)。

得られた **5-2.13** を用いて求核付加反応の検討を行った (Table 5-2-6)。

Table 5-2-6 : 求核付加反応 4

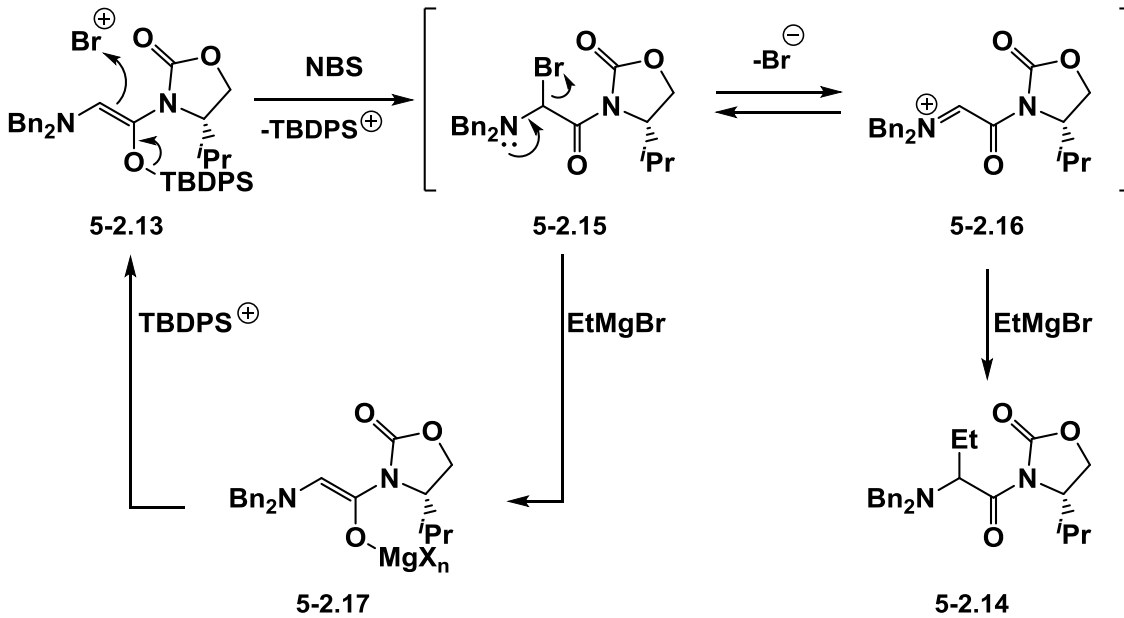


Entry	Oxidant	Additive (x eq)	yield (%)
1	NBS	-	0 ^a
2	NBS	AgOTf (1.1 eq)	0
3	DDQ	BF ₃ ·Et ₂ O (2.0 eq)	59 ^b

a: S.M.R. 9%. b: *dr* = 73 : 27

まずこれまでの最適条件を用いて検討を行った (Entry 1)。NBS を入れた段階で原料の消費を TLC 上で観察したが、Grignard 反応剤を加えた後に原料の再生を TLC 上で確認した。これはイミニウム塩の状態 **5-2.16** と α -ブromoアミドの状態 **5-2.15** が平衡にあり、**5-2.15** の臭素部位に対し Grignard 反応剤が攻撃することで還元的にエノラート **5-2.17** が形成したと考えられる (Scheme 5-2-6)。

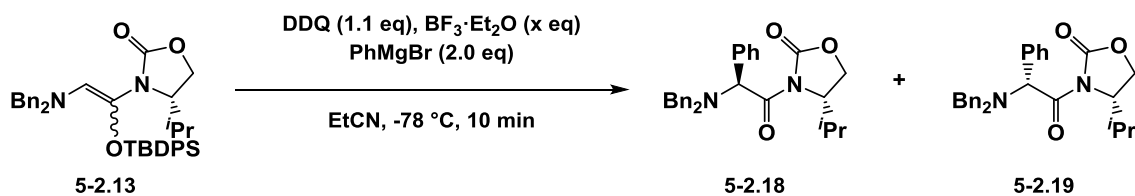
Scheme 5-2-6 : 5-2.13 回収の反応機構



ブロモアニオンを塩の形で系から除外することで平衡をイミニウム塩に偏らせることを目的とし、酸化後に銀塩を加えたが効果はみられなかった (Entry 2)。酸化剤を変えることで平衡の偏り具合を変えられると考えた。3 置換アミノケテンシリルアセタールに対しては DDQ と $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ の組み合わせが効果的であることを当研究室では見出していたため、²⁹⁾ 本検討にも適用したところ、目的物 5-2.14 を収率 59% で得た (Entry 3)。

$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ の当量検討を行った (Table 5-2-7)。これ以降の検討ではジアステレオマー比を求める都合により、 EtMgBr を PhMgBr に変更して検討を行った。絶対立体配置は **5-2.5** をアルコールへと還元し、文献と旋光度を比較することにより決定した (Scheme 5-2-7)。³⁰⁾

Table 5-2-7 : $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ の当量検討

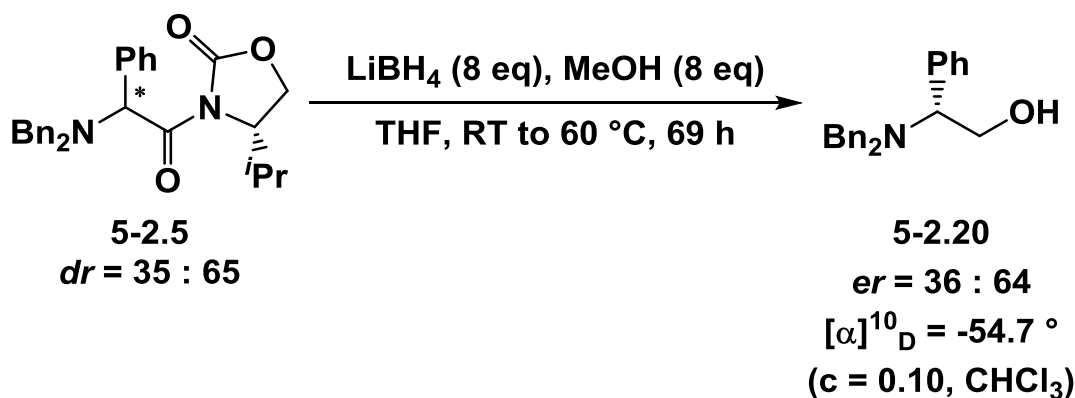


Entry	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (x eq)	Yield (%)	dr^a (5-2.18 : 5-2.19)
1	-	45	64:36
2	1.0	58	57:43
3	2.0	66	62:38

a: Determined by HPLC.

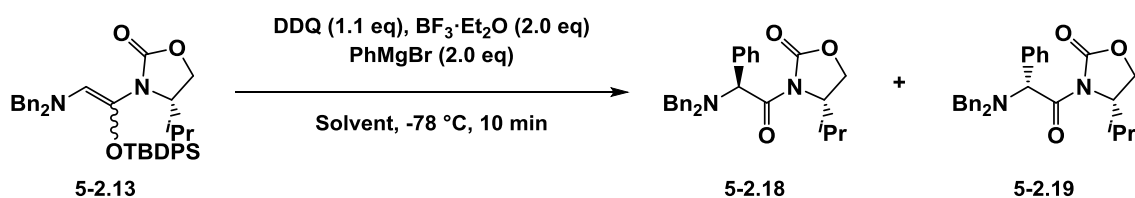
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ の当量によってジアステレオマー比に変化は見られないものの、収率には比例関係が見られた (Entries 1 – 3)。この結果から、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ はイミニウム塩の立体配座には関与せず、酸化の効率のみに関わっていることが推察される。

Scheme 5-2-7 : 絶対立体配置の決定



次に溶媒検討を行った (Table 5-2-8)。

Table 5-2-8 : 溶媒検討



Entry	Solvent	Yield (%)	dr^a (5-2.18 : 5-2.19)
1	EtCN	66	62:38
2	DME	0 ^b	-
3	CH ₂ Cl ₂	5	23:77

a: Determined by HPLC. b:S.M.R. 36%

高極性である DME を溶媒として用いた場合、TLC 上で酸化は観察できたが、Grignard 反応剤を加えた後に原料が再生した (Entry 1)。これは Grignard 反応剤に DME が配位することにより、Grignard 反応剤の求核性を下げたためであると考えられる。低極性であるジクロロメタンを用いた場合も、酸化は観察できたが、目的物はほとんど得られなかった。しかし、ジアステレオ選択性は逆転した。

ルイス酸の検討を行った (Table 5-2-9)。

Table 5-2-9 : ルイス酸検討



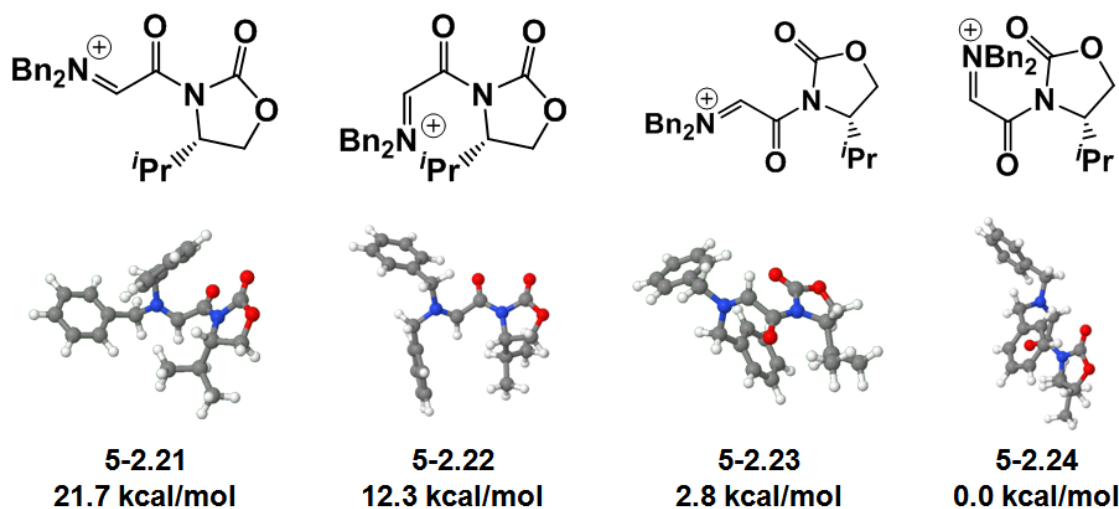
Entry	Lewis Acid	Yield (%)	<i>dr</i> ^a	Entry	Lewis Acid	Yield (%)	<i>dr</i> ^a
1	-	45	64 : 36	7	ZnCl ₂	35	56 : 44
2	BF ₃ ·Et ₂ O	66	62 : 38	8	TiCl ₄ in CH ₂ Cl ₂	52	54 : 46
3	MgCl ₂	41	64 : 36	9	Ti(O ^{<i>i</i>} Pr) ₄	0	-
4	MgBr ₂	26	71 : 29	10	ZrCl ₄	44	73 : 27
5	MgI ₂	27	64 : 36	11	Yb(OTf) ₃	31	54 : 46
6	NiBr ₂	25	61 : 39	12	Sc(OTf) ₃	33	50 : 50

a: Determined by NMR

臭化マグネシウムと塩化ジルコニウムを用いた場合にジアステレオマー比の向上が見られた (Entries 4, 10)。これらのルイス酸は酸素親和性が高いためにカルボニル基と強く配位するためであると考えられる。また、一部のルイス酸ではジアステレオマー比の低下がみられ (Entries 7, 8, 11 and 12)、更には、反応そのものが進行しないものもあった (Entry 9)。

本反応の不斉発現の機構を計算化学の手法を交えて考察した。初めにイミニウム塩の最安定構造を計算により求めた (Table 5-2-10)。なお、計算レベルは B3LYP、計算手法は 6-31G(d)を用いた。

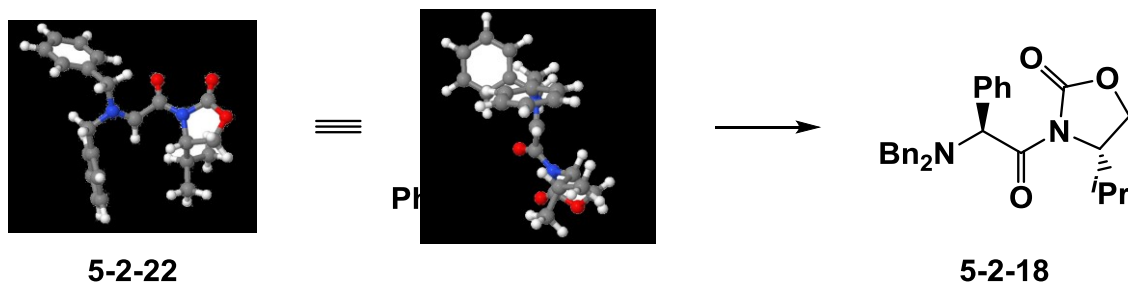
Table 5-2-10 : 計算結果



イミニウム塩の立体配座は、2つのカルボニル基が同じ向きか逆向きか及びイミニウム部位とカルボニル基が *s-cis* か *s-trans* かにより4種類が考えられる。これら4種類に対し、それぞれ構造最適化を行ったところ、カルボニル基が同じ向きの場合は **5-2.22** が、逆向きの場合は **5-2.24** がより安定となった。またいずれの場合にもイミニウム部位とカルボニル基の関係は *s-cis* の配座へと収束した。

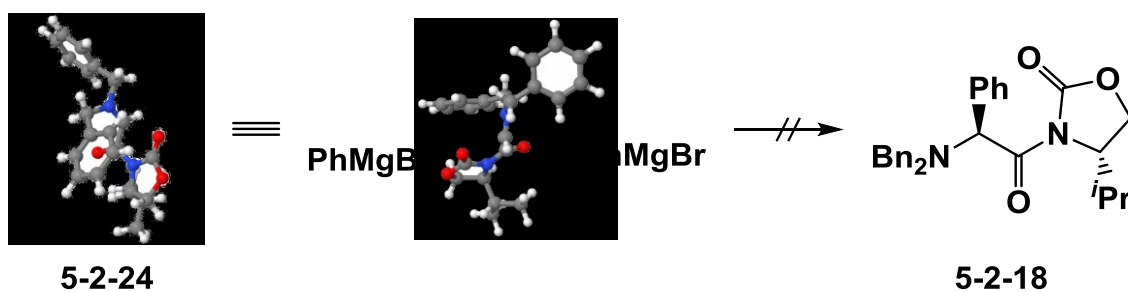
5-2.22 の中間体を経た場合には、イミニウム炭素の片側がオキサゾリジノンによってブロックされる形となるために生成物の立体配座はメジャー体の **5-2.18** となる (Scheme 5-2-8)。

Scheme 5-2-8 : 反応機構 1



一方、中間体 **5-2.24** を経る場合にはイミニウム炭素の周囲には立体障害が余り存在しないため選択性の向上につながりにくいものであると考えられる (Scheme 5-2-9)。

Scheme 5-2-9 : 反応機構 2

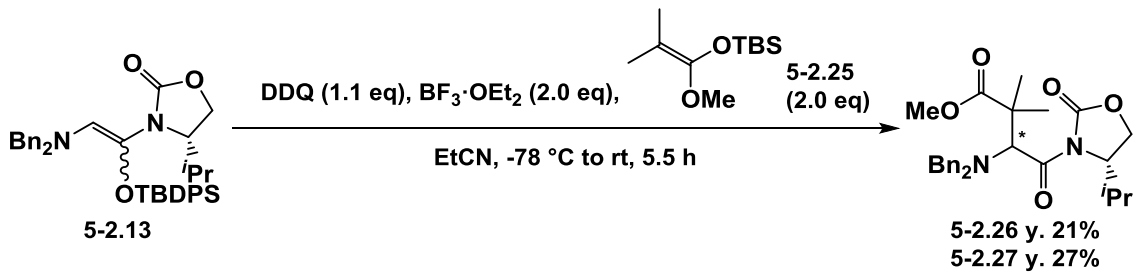


5-2.22 と **5-2-24** では 12.3 kcal/mol のエネルギー差が存在するが、これは **5-2-24** の計算を行う際に 2 つのカルボニル基に Grignard 反応剤やルイス酸がキレートすることで六員環を形成することによる中間体 **5-3.22** の安定化を考慮に入れていないためである。

この仮説のもと、キレートを起こさない求核剤としてケテンシリルアセタール **5-2.25** を用いて検討を行った (Scheme 5-2-10)。

Scheme 5-2-10 : ケテンシリルアセタールの

キラルイミニウム塩への付加



求核剤としてケテンシリルアセタールを用いた場合には、ジアステレオマー比は 1:1 となった。よって、中間体 **5-2.26** を経て反応が進行したものであると考えられる。

今後更なる条件検討により、ジアステレオ選択性及び収率の向上が期待される。また、本不斉求核付加反応を用いた生理活性化合物合成への応用も期待される。

実験の部

^1H NMR 及び ^{13}C NMR スペクトルは、日本電子製 α -500、ECX-400P を使用し、内部標準にはテトラメチルシランを用いた。赤外吸収スペクトルは、日本分光製 FT-IR-460-Plus を使用した。本実験で用いたガラス器具及びシリンジは、すべて加熱乾燥後、真空ポンプで減圧乾燥したものを使用した。カラムクロマトグラフィーを用いた精製には充填剤に関東化学 Silica Gel 60N を用い、薄層クロマトグラフィーを用いた精製では Merck Kiesel Gel GF254 及び、ワコーゲル B-5F を担持したものをを用いた。高速液体クロマトグラフィー (HPLC) は日立製 ELITE/LaChrom を使用した。融点測定にはヤマト化学製融点測定器 MP-21 を使用した。

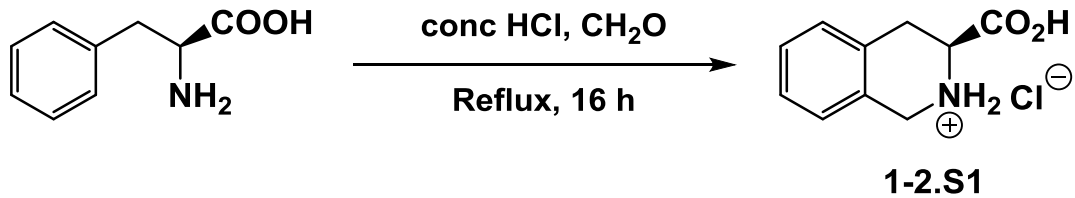
THF は、ナトリウムで前乾燥した後に塩化銅 (I) より蒸留し、さらに使用前にはベンゾフェノンケチルで加熱したものの又はニッコー・ハンセン製溶媒精製装置 (GlassContour) を用いて精製したものを使用した。ジクロロメタンは、五酸化リンで前乾燥した後、水素化カルシウムから蒸留したものを使用した。アセトニトリルは水素化カルシウムで前乾燥した後に、五酸化リンから蒸留したものを使用した。プロピオニトリルは、水素化カルシウムで前乾燥した後に、五酸化リンから蒸留したものを使用した。*N,N*-ジメチルホルムアミドは、五酸化リンで前乾燥した後に、水素化カルシウムから減圧蒸留したものを使用した。ジエチルエーテルは、ベンゾフェノンケチルで加熱還流したものの又はニッコー・ハンセン製溶媒精製装置 (GlassContour) を用いて精製したものを使用した。エタノール

は、ナトリウムで前乾燥した後に、蒸留したものを使用した。
トルエンは塩化カルシウムで前乾燥した後に蒸留したものを
使用した。クロロホルムはアルミナカラムを通したものを
使用した。

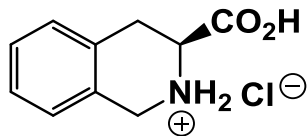
第一章 第二節

原料合成

1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸塩酸塩の合成 ³¹⁾



500 mL ニロナス型フラスコ中に *L*-フェニルアラニン (33.9 g, 205 mmol) 存在下、濃塩酸 (12 M) (270 mL)、35~38%ホルムアルデヒド水溶液 (10.0 mL) を滴下し、加熱還流下 16 時間攪拌した。反応後 0 °C まで冷やし、ブフナー濾過を行い、残留物を減圧下加熱し、乾燥することで粗生成物を得た。精製は行わず、次の反応に用いた。

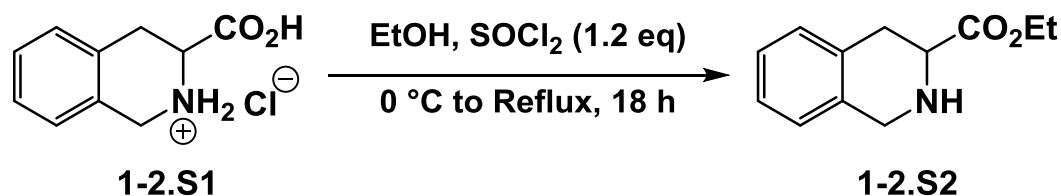


- ・ 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸塩酸塩
(1-2.S1)

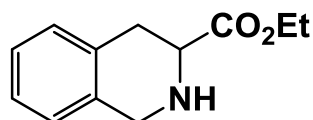
収量 : 31.9 g (crude)

形状 : 薄黄色の固体

エチル 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキシレート (1-2.S2) の合成 ³²⁾



アルゴン気流下、500 mL ニロナス型フラスコ中、1-2.S1 (17.7 g, 100 mmol) 存在下、エタノール (250 mL) を滴下した。0 °C に冷却後、塩化チオニル 8.72 mL (120 mmol) を滴下し、加熱還流下 18 時間攪拌した。反応後、室温まで冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液 (400 mL) で中和し、酢酸エチル (800 mL) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮することで粗生成物を得た。精製は行わず、次の反応に用いた。

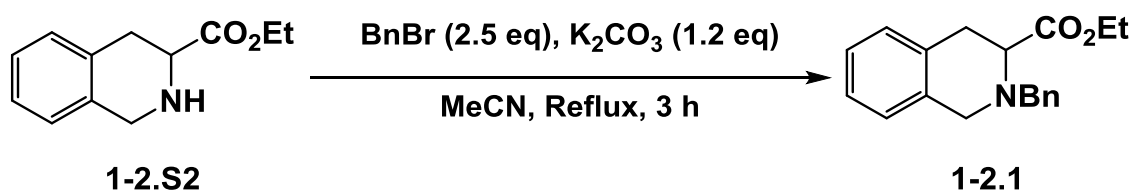


- ・エチル 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキシレート (1-2.S2)

収量 : 17.7 g (crude)

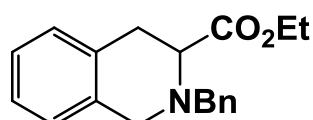
形状 : 薄黄色油状

エチル 2-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキシレート (1-2.1) の合成 ³³⁾



アルゴン気流下、200 mL ニロナス型フラスコ中、炭酸カリウム 12.3 g (72.0 mmol) 存在下、1-2.S2 (12.3 g, 60.0 mmol) のアセト

ニトリル (75.0 mL) 溶液を滴下した。続いてベンジルブロミド (20.9 mL, 150 mmol) を滴下し、加熱還流下 3 時間攪拌した。水 (80.0 mL) を加え反応を停止し、酢酸エチル (200 mL) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮することで粗生成物を得た。精製はシリカゲルクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン:酢酸エチル = 10 : 1) によって行った。

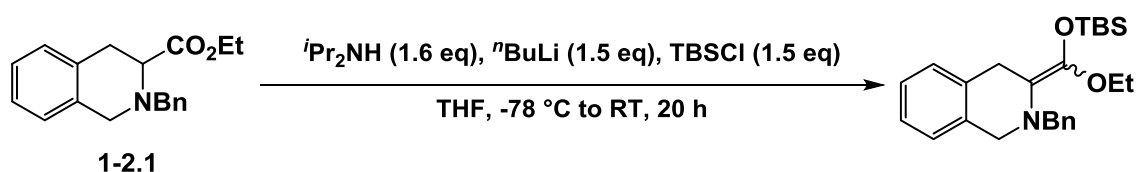


- ・エチル 2-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキシレート (1-2.1)

収率 : 15.5 g (67% 3 steps)

形状 : 薄黄色油状

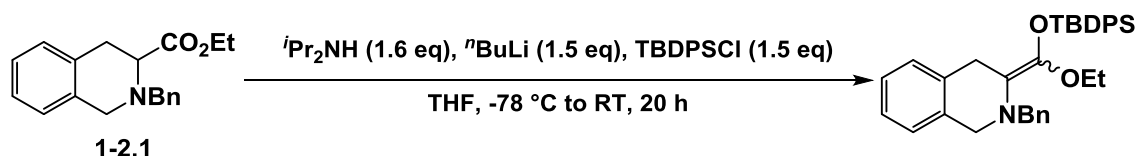
Table 1-2-1 Entry 1 の実験方法



アルゴン気流下、10.0 mL ニロナス型フラスコ中、ジイソプロピルアミン (0.790 mL, 5.64 mmol) と THF (10.0 mL) を滴下した。-50 °C に冷却後、*n*-BuLi (*n*-ヘキサン溶液, 1.65 N) (3.16 mL, 5.21 mmol) を滴下し、10 分攪拌した。-78 °C に冷却後、**1-2.1** (1.28 g, 4.34 mmol) の THF (4.00 mL) 溶液を滴下し、20 分攪拌した。その後、*tert*-ブチルジメチルシリルクロリド (0.850 g, 5.64 mmol) の THF (4.00 mL) 溶液を滴下し、室温まで自然昇温させながら 20 時間攪拌した。反応後、減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルを用いてセライト濾過し、溶液を減圧下濃縮す

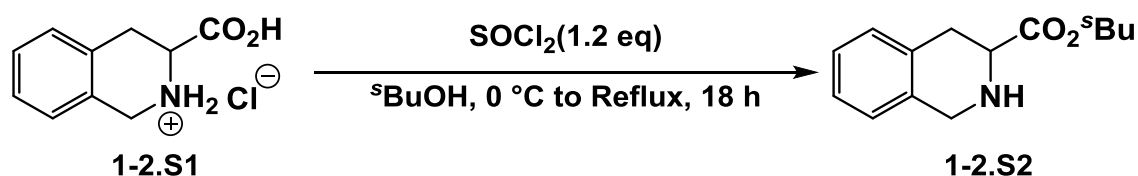
ることで粗生成物を得た。精製はアルミナクロマトグラフィー (n -ヘキサン:酢酸エチル = 10 : 1)で行ったが目的の生成物は得られなかった。

Table 1-2-1 Entry 2 の実験方法



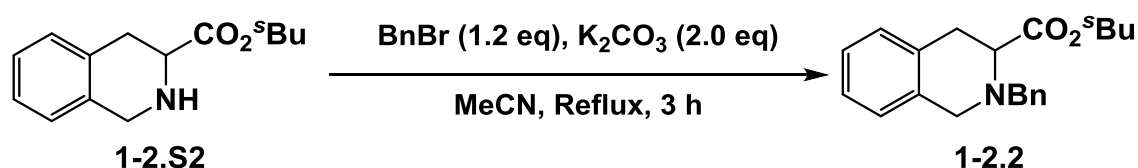
アルゴン気流下、10.0 mL ニロナス型フラスコ中、ジイソプロピルアミン (0.900 mL, 6.40 mmol)と THF (7.00 mL)を滴下した。 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却後、 $n\text{-BuLi}$ (n -ヘキサン溶液, 1.65 N) (3.64 mL, 6.00 mmol)を滴下し、10分攪拌した。 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却後、**1-2.1** (1.18 g, 4.00 mmol)の THF (4.00 mL)溶液を滴下し、20分攪拌した。その後、*tert*-ブチルジフェニルシリルクロリド (1.56 mL, 6.00 mmol)の THF (4.00 mL)溶液を滴下し、室温まで自然昇温させながら20時間攪拌した。反応後、減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルを用いてセライト濾過し、溶液を減圧下濃縮することで粗生成物を得た。精製はアルミナクロマトグラフィー (n -ヘキサン:酢酸エチル = 10 : 1)で行ったが目的の生成物は得られなかった。

sec-ブチル 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキシレート (1-2.S2) の合成



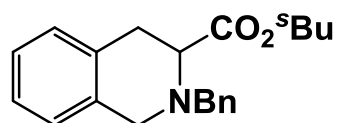
アルゴン気流下、300 mL ニロナス型フラスコ中、**1-2.S1** (13.4 g, 62.9 mmol) 存在下、*sec*-ブタノール (160 mL) を滴下した。0 °C に冷却後、塩化チオニル (5.48 mL, 75.4 mmol) を滴下し、加熱還流下 18 時間攪拌した。反応後、室温まで冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液 (200 mL) で中和し、酢酸エチル (400 mL) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮することで粗生成物を得た。精製は行わず、次の反応に用いた。

sec-ブチル 2-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキシレート (1-2.2) の合成



アルゴン気流下、10.0 mL ニロナス型フラスコ中、炭酸カリウム (4.86 g, 35.2 mmol) 存在下、**1-2.S2** (4.10 g, 17.6 mmol) のアセトニトリル (25.0 mL) 溶液を滴下した。続いてベンジルブロミド (2.52 mL, 21.1 mmol) を滴下し、加熱還流下 3 時間攪拌した。水 (40.0 mL) を加え反応を停止し、酢酸エチル (40.0 mL) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮することで粗生成物を得た。精製はシリカゲルクロ

マトグラフィー (*n*-ヘキサン:酢酸エチル = 10 : 1) によって行った。



・ *sec*-ブチル 2-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキシレート (1-2.2)

収率 : 1.96 g (4%, 3 steps), *dr* = 1 : 1

形状 : 黄色油状

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.77 (t, *J* = 7.3 Hz, 1.5H), 0.83 (t, *J* = 7.6 Hz, 1.5H), 1.13 (d, *J* = 6.7 Hz, 1.5H), 1.18 (d, *J* = 6.7 Hz, 1.5H), 1.43-1.63 (m, 2H), 3.08-3.21 (m, 2H), 3.72-3.75 (m, 1H), 3.81 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.90-3.99 (m, 2H), 4.05 (d, *J* = 15.6, 1H), 4.80-4.89 (m, 1H), 6.92-7.40 (m, 9H).

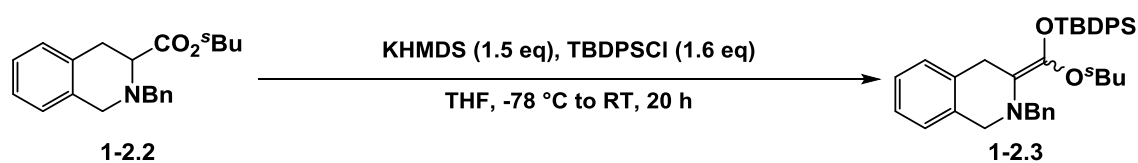
¹³C NMR (125 MHz CDCl₃) δ : 9.6, 19.5, 28.8, 51.1, 59.1, 59.2, 72.4, 125.8, 125.9, 126.3, 127.1, 128.3, 128.4, 128.9, 132.3, 134.2, 138.6, 172.3.

IR (neat) : 3027, 2972, 2934, 1727, 1496, 1454, 1378, 1258, 1185, 1126, 996, 743 cm⁻¹.

Rf 値 : 0.53 (*n*-ヘキサン:酢酸エチル = 10 : 1)

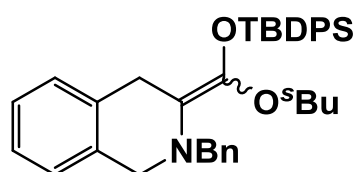
HRMS : Calcd for C₂₁H₂₅NO₂ (M)⁺ 323.1885, found 323.1872.

Table 1-2-1 Entry 3 の実験方法



アルゴン気流下、30 mL ニロナス型フラスコ中に、THF(2.5

mL)を滴下した。-78 °Cに冷却後、KHMDS (1.5 mL, 0.75 mL)を滴下し、続いて **1-2.2** (162 mg, 0.50 mmol)の THF (2.5 mL)溶液を滴下した。5分攪拌後、*tert*-ブチルジフェニルシリルクロリド (0.18 mL, 0.70 mmol)を滴下し、室温まで自然昇温させながら20時間攪拌した。反応後、減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルを用いてセライト濾過し、溶液を減圧下濃縮することで粗生成物を得た。精製はアルミナクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン:酢酸エチル = 40 : 1)で行った。



・ 2-ベンジル-3-[(*tert*-ブチルジフェニルシリル)オキシ](*sec*-ブトキシ)メチレン]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (**1-2.3**)

収率 : 42%

形状 : 黄色油状

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.71 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.95-1.10 (m, 5H), 1.11 (s, 9H), 3.41-3.42 (m, 2H), 3.68-3.69 (m, 4H), 4.36-4.43 (m, 1H), 6.79-7.90 (m, 19H).

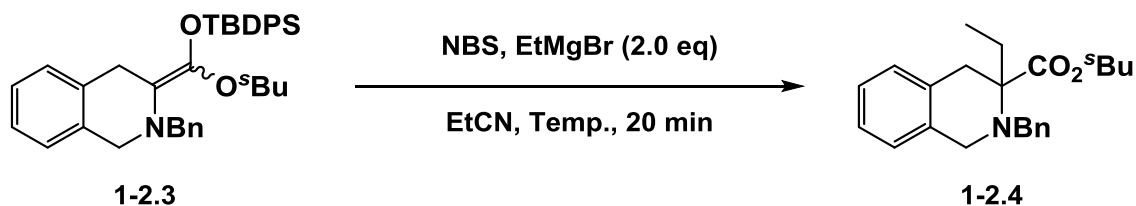
¹³C NMR (100 MHz CDCl₃) δ : 9.8, 18.6, 19.6, 26.7, 26.8, 27.0, 27.3, 28.7, 51.9, 57.8, 76.2, 77.2, 109.2, 125.4, 126.2, 126.6, 126.8, 127.2, 127.3, 128.0, 128.1, 128.9, 129.3, 129.6, 133.7, 135.0, 135.7, 135.8, 140.0, 145.7.

IR (neat) : 3070, 2962, 2932, 1685, 1492, 1458, 1428, 1362, 1181, 1111, 822, 740, 700 cm⁻¹.

Rf 値 : 0.67 (*n*-ヘキサン:酢酸エチル = 10 : 1)

HRMS : Calcd for $C_{37}H_{43}NO_2Si$ (M)⁺ 561.3063, found 561.3054.

Table 1-2-2 Entry 1-3 の実験方法



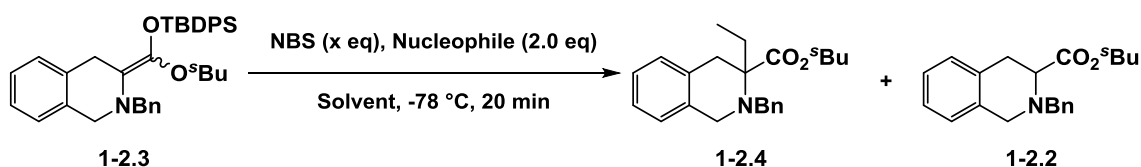
アルゴン気流下、30 mL ニロナス型フラスコ中に **1-2.3** (56.5 mg, 0.10 mmol) 存在下、0 °C に冷却した後、NBS のプロピオニトリル (2.00 mL) 溶液を滴下した。続いてエチルマグネシウムブロミド (エーテル溶液 1.53 M) (0.13 mL, 0.20 mmol) を滴下し、20 分間攪拌した。反応は、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10.0 mL) で停止した後、酢酸エチル (60.0 mL) で抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することで粗生成物を得た。精製は、シリカゲル薄層クロマトグラフィー (*n*-ヘキサン:酢酸エチル = 10 : 1 を 3 回) によって行ったが目的の生成物は得られなかった。

Table 1-2-2 Entry 4, 5 の実験方法

アルゴン気流下、30 mL ニロナス型フラスコ中に **1-2.3** (56.5 mg, 0.10 mmol) 存在下、0 °C に冷却した後、酸化剤のプロピオニトリル (2.00 mL) 溶液を滴下した。続いて $BF_3 \cdot OEt_2$ (0.01 mL, 0.10 mmol) を滴下した後にエチルマグネシウムブロミド (エーテル溶液 1.53 M) (0.13 mL, 0.20 mmol) を滴下し、20 分間攪拌した。反応は、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10.0 mL) で停止した後、酢酸エチル (60.0 mL) で抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮するこ

とで粗生成物を得た。精製は、シリカゲル薄層クロマトグラフィー (*n*-ヘキサン:酢酸エチル = 10 : 1 を 3 回) によって行ったが目的の生成物は得られなかった。

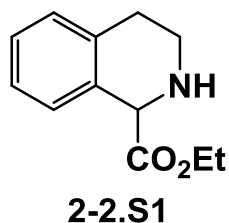
Table 1-2-3 の実験方法



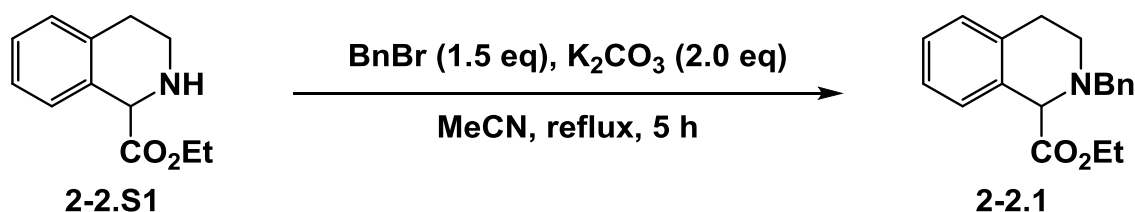
アルゴン気流下、30 mL ニロナス型フラスコ中に **1-2.3** (56.5 mg, 0.10 mmol) の存在下、-78 °C に冷却した後、NBS (35.6 mg, 0.20 mmol) の溶媒 (2.00 mL) 溶液を滴下した。続いて求核剤 (0.20 mmol) を滴下し、20 分間攪拌した。反応は、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10.0 mL) で停止した後、酢酸エチル (60.0 mL) で抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することで粗生成物を得た。精製は、シリカゲル薄層クロマトグラフィー (*n*-ヘキサン:アセトン = 15 : 1 を 1 回) によって行った。

第二章 第二節

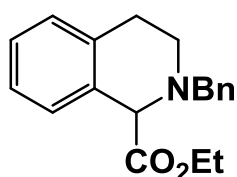
エチル 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキシレート (2-2.S1)は文献に従って3工程で合成した。^{35, 36)}



エチル 2-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキシレート (2-2.1)の合成



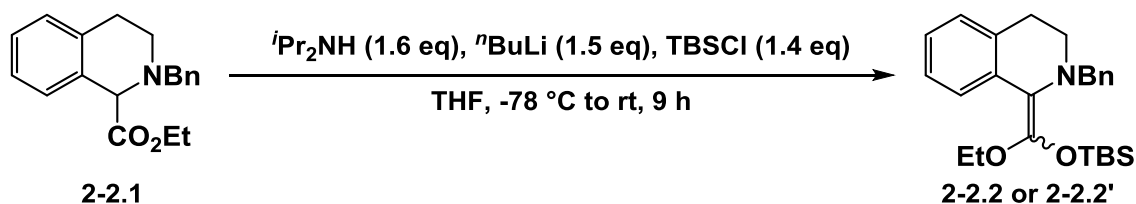
アルゴン気流下、50 mL ニロナス型フラスコ中炭酸カリウム (3.54 g, 25.6 mmol)存在下、2-2.S1 (2.63 g, 12.8 mmol)のアセトニトリル (15 mL)溶液を滴下し、続いてベンジルブロミド (2.28 mL, 19.2 mmol)を滴下した。加熱還流下5時間攪拌した。反応は水で停止し、酢酸エチル (50 mL)で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧下濃縮し粗生成物を得た。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1)にて行った。



・エチル 2-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カ

ルボキシレート (2-2.1)³⁷⁾

2-ベンジル-1-[(*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ](エトキシ)メチレン]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (2-2.2), (2-2.2')の合成

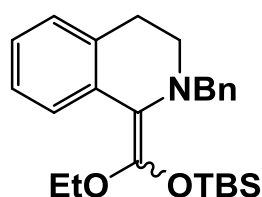


2-2.2 の合成

アルゴン気流下、50 mL ニロナス型フラスコ中、ジイソプロピルアミン (0.39 mL, 2.80 mmol) と THF (3.0 mL) を滴下した。-50 °C に冷却後、*n*-ブチルリチウム (1.56 mL, 2.60 mmol, 1.60M ヘキサン溶液) を滴下し、10 分攪拌した。-78 °C に冷却後、2-2.1 (0.59 g 2.00 mmol) の THF (2.0 mL) 溶液を滴下し、20 分攪拌した。その後、*tert*-ブチルジメチルシリルクロリド (0.36 g, 2.40 mmol) の THF (2.0 mL) 溶液を滴下し、室温まで自然昇温させながら 9 時間攪拌した。反応後、減圧下濃縮し、残留物を *n*-ヘキサンを用いてセライト濾過し、溶液を減圧下濃縮した後に、真空乾燥することにより粗生成物を得た。精製は行わずに次の反応に用いた。

2-2.2'の合成

アルゴン気流下、50 mL ニロナス型フラスコ中、ジイソプロピルアミン (0.39 mL, 2.80 mmol)と THF (3.0 mL)を滴下した。-50 °C に冷却後、*n*-ブチルリチウム (1.56 mL, 2.60 mmol, 1.60M ヘキサン溶液)を滴下し、10分攪拌した。-78 °C に冷却後、2-2.1 (0.59 g 2.00 mmol)の THF (2.0 mL)溶液を滴下し、20分攪拌した。その後、*tert*-ブチルジメチルシリルクロリド (0.36 g, 2.40 mmol)の THF (2.0 mL)溶液を滴下し、室温まで自然昇温させながら 9 時間攪拌した。反応後、減圧下濃縮し、残留物を *n*-ヘキサンを用いてセライト濾過し、溶液を冷 *n*-ヘキサン 100mL で希釈した後に、冷水 10mL を用いて洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に減圧下濃縮し、その後真空乾燥することにより粗生成物を得た。精製は行わずに次の反応に用いた。



- ・ 2-ベンジル-1-[[*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ}(エトキシ)メチレン]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (2-2.2), (2-2.2')

収率 : quant

形状 : 濃橙色油状

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.10 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.76 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 4.08 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.03-7.40 (m, 8H),

7.92-7.94 (m, 1H).

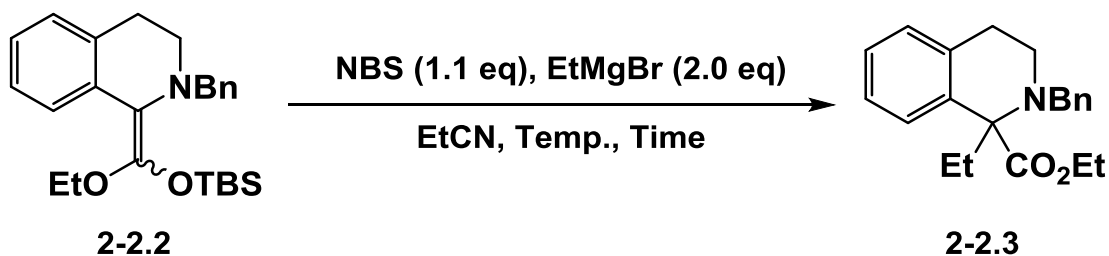
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : -4.1, 15.2, 18.3, 25.2, 25.6, 25.9, 46.9, 58.0, 65.9, 111.8, 124.7, 125.4, 126.7, 127.9, 128.0, 129.1, 132.8, 134.6, 139.7, 150.8.

IR (neat) : 2954, 2929, 2858, 1740, 1632, 1593, 1452, 1257, 1207, 1158, 1105, 939, 834 cm^{-1} .

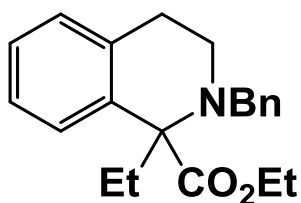
Rf 値 : 0.37 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1)

HRMS(EI) : Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_2\text{Si}$ (M) $^+$ 409.2437, found 409.2419.

Table 2-2-1 の実験方法



アルゴン気流下、30mL ニロナス型フラスコ中に NBS (19.6 mg, 0.11 mmol)存在下、プロピオニトリル(1.50 mL)を滴下し、冷却した後に **2-2.2** (41.0 mg, 0.10 mmol)のプロピオニトリル(1.50 mL)溶液を滴下した。続いてエチルマグネシウムブロミド(エーテル溶液)(2.00 mmol)を滴下し、10分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止した後に、酢酸エチル 30mL で抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下重乾燥することで粗生成物を得た。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 を 1 回)によって行った。



・エチル 2-ベンジル-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキシレート (2-2.3)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.67 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.16-2.28 (m, 2H), 2.59 (ddd, $J = 2.4, 2.4, 15.1$ Hz, 1H), 2.84 (ddd, $J = 2.3, 5.5, 10.9$ Hz 1H), 2.90-2.98 (m, 1H), 3.14 (ddd, $J = 2.4, 11.3, 11.3$ Hz, 1H), 3.42 (d $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.05 (d $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.13 (dq $J = 7.1, 10.7$ Hz 1H), 4.27 (dq $J = 7.1, 10.7$ Hz 1H), 7.08-7.38 (m, 9H).

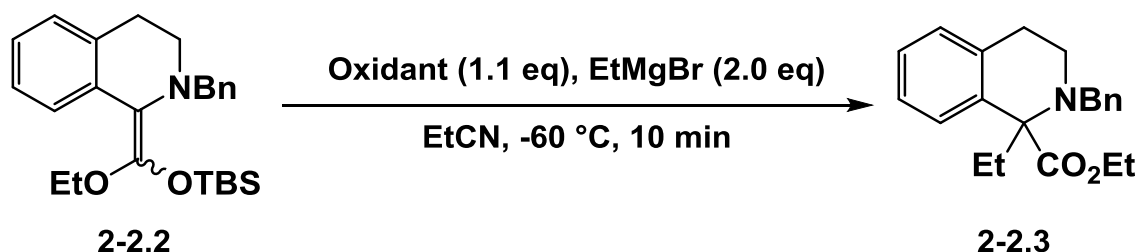
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 7.6, 14.9, 29.4, 30.1, 43.6, 54.7, 60.5, 69.1, 125.8, 126.0, 126.2, 126.7, 128.1, 128.3, 128.6, 136.2, 136.6, 140.2, 174.5.

IR (neat) : 2972, 2838, 1719, 1492, 1456, 1370, 1216, 1127, 1081, 1024, 954, 740.

Rf 値 : 0.50 (n -ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1)

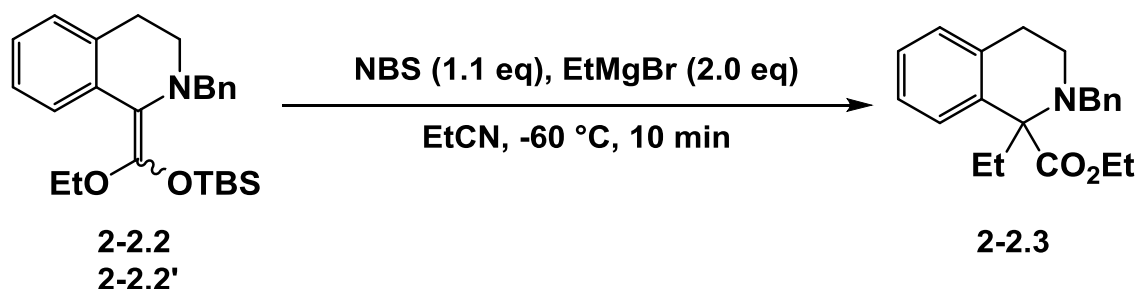
HRMS(EI) : Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (M) $^+$ 323.1885, found 323.1889.

Table 2-2-2 の実験方法



アルゴン気流下、30mL ニロナス型フラスコ中に酸化剤 (0.11 mmol)存在下、プロピオニトリル (1.50 mL)を滴下し、-60 °Cに冷却した後に **2-2.2** (41.0 mg, 0.10 mmol)のプロピオニトリル (1.50 mL)溶液を滴下した。続いてエチルマグネシウムブロミド(エーテル溶液)(2.00 mmol)を滴下し、10分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止した後に、酢酸エチル 30mLで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で乾燥することで粗生成物を得た。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1 を 1 回)によって行った。

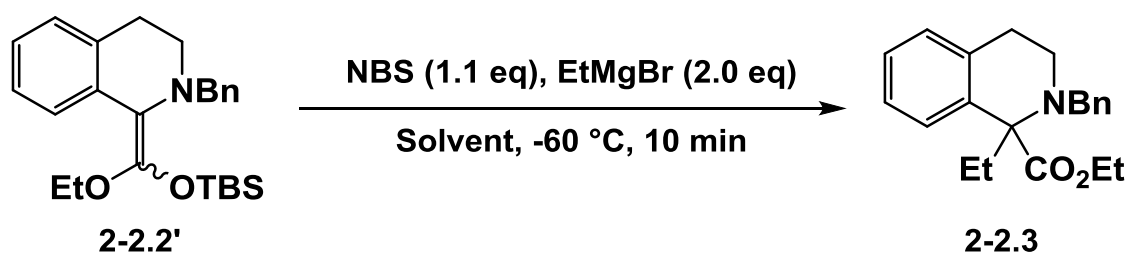
Scheme 2-2-2 の実験方法



アルゴン気流下、30mL ニロナス型フラスコ中に NBS (19.6 mg, 0.11 mmol)存在下、プロピオニトリル (1.50 mL)を滴下し、-60 °Cに冷却した後に **2-2.2** 又は **2-2.2'** (41.0 mg, 0.10 mmol)のプロピオニトリル (1.50 mL)溶液を滴下した。続いてエチル

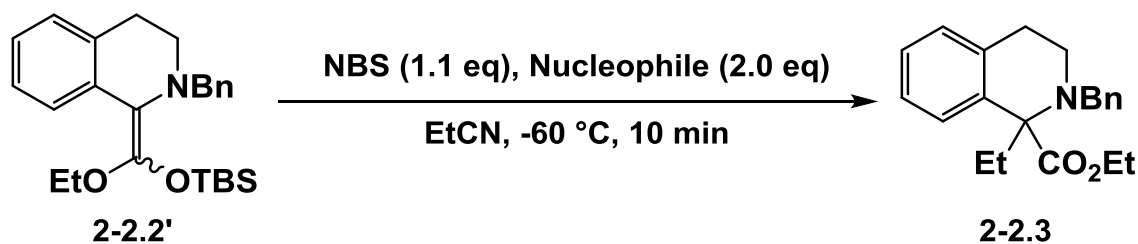
マグネシウムブロミド(エーテル溶液)(2.00 mmol)を滴下し、10 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止した後、酢酸エチル 30mL で抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下重乾燥することで粗生成物を得た。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(*n*-ヘキサン:酢酸エチル = 9 : 1 を 1 回)によって行った。

Table 2-2-3 の実験方法



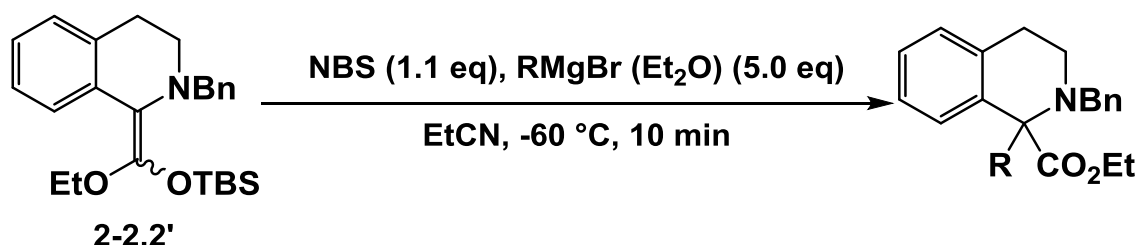
アルゴン気流下、30mL ニロナス型フラスコ中に NBS (19.6 mg, 0.11 mmol)存在下、溶媒(1.50 mL)を滴下し、-60 °C に冷却した後、2-2.2' (41.0 mg, 0.10 mmol)の使用溶媒(1.50 mL)溶液を滴下した。続いてエチルマグネシウムブロミド(エーテル溶液)(2.00 mmol)を滴下し、10 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止した後、酢酸エチル 30mL で抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下重乾燥することで粗生成物を得た。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(*n*-ヘキサン:酢酸エチル = 9 : 1 を 1 回)によって行った。

Table 2-2-4 の実験方法



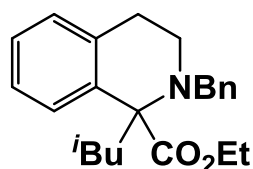
アルゴン気流下、30mL ニロナス型フラスコ中に NBS (19.6 mg, 0.11 mmol) 存在下、プロピオニトリル (1.50 mL) を滴下し、 $-60\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却した後に **2-2.2'** (41.0 mg, 0.10 mmol) のプロピオニトリル (1.50 mL) 溶液を滴下した。続いて有機金属反応剤 (2.00 mmol) を滴下し、10 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止した後に、酢酸エチル 30mL で抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で乾燥することで粗生成物を得た。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー (*n*-ヘキサン:酢酸エチル = 9 : 1 を 1 回) によって行った。

Table 2-2-5 の実験方法



アルゴン気流下、30mL ニロナス型フラスコ中に NBS (19.6 mg, 0.11 mmol) 存在下、プロピオニトリル (1.50 mL) を滴下し、 $-60\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却した後に **2-2.2'** (41.0 mg, 0.10 mmol) のプロピオニトリル (1.50 mL) 溶液を滴下した。続いて Grignard 反応剤 (2.00 mmol) を滴下し、10 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素

ナトリウム水溶液で停止した後、酢酸エチル 30mL で抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下重乾燥することで粗生成物を得た。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー (*n*-ヘキサン:酢酸エチル = 9 : 1 を 1 回) によって行った。



- ・エチル 2-ベンジル-1-イソブチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキシレート (2-2.4)

収率 : 78%

形状 : 薄黄色柱状結晶 mp. 69-70 °C

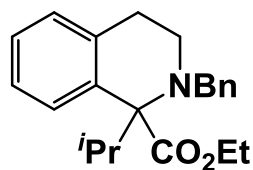
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.83-1.93 (m, 1H), 2.05 (dd, $J = 7.8, 14.7$ Hz, 1H), 2.27 (dd, $J = 11.9, 15.1$ Hz, 1H), 2.60 (ddd, $J = 2.3, 2.3, 15.6$ Hz, 1H) 2.87 (ddd, $J = 2.1, 4.9, 10.9$ Hz, 1H), 2.96-3.05 (m, 1H), 3.14 (ddd, $J = 2.6, 11.3, 11.3$ Hz, 1H), 3.42 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H), 4.10 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.25 (dq, $J = 7.1, 10.5$ Hz, 1H), 7.08-7.39 (m, 9H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 14.5, 23.0, 23.5, 25.6, 30.2, 43.7, 44.9, 54.5, 60.5, 68.7, 125.7, 126.3, 126.7, 126.9, 128.0, 128.3, 128.8, 136.1, 136.9, 139.9, 174.4.

IR (neat) : 2948, 2862, 1721, 1455, 1365, 1213, 1103, 1023, 741, 698.

Rf 値 : 0.52 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1)

HRMS(EI) : Calcd for $C_{23}H_{29}NO_2$ (M-CO₂Et)⁺ 278.1909, found 278.1903.



・エチル 2-ベンジル-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキシレート (2-2.5)

収率 : 70%

形状 : 黄色油状

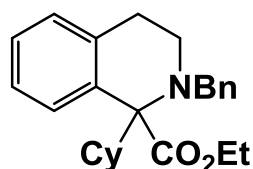
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.81 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.04 (d *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.50-2.62 (m, 2H), 2.84-3.00 (m, 3H), 3.62 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.17 (dq, *J* = 5.2, 7.1 Hz, 1H), 4.30 (dq, *J* = 5.3, 7.1 Hz, 1H), 7.08-7.44 (m, 9H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 14.5, 17.6, 17.7, 19.3, 30.7, 30.7, 38.0, 46.1, 58.1, 60.3, 72.1, 125.7, 126.1, 126.2, 126.6, 127.6, 128.3, 128.3, 128.4, 136.7, 137.3, 140.5, 173.4.

IR (neat) : 2970, 2833, 1723, 1494, 1452, 1363, 1214, 1128, 1059, 1039, 745, 697 cm⁻¹.

Rf 値 : 0.52 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1)

HRMS(EI) : Calcd for $C_{22}H_{27}NO_2$ (M)⁺ 337.2042, found 337.2039.



・エチル 2-ベンジル-1-シクロヘキシル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキシレート (2-2.6)

収率 : 65%

形状 : 桃色固体 mp. 98-100 °C

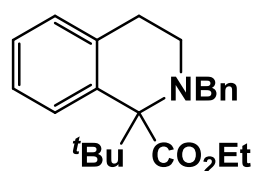
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.93 (dq, $J = 2.9, 12.0$ Hz, 1H), 0.99-1.08 (m, 1H), 1.09-1.17 (m, 1H), 1.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.21-1.30 (m, 2H), 1.37 (dq, $J = 3.1, 12.2$ Hz, 1H), 1.56-1.68 (m, 3H), 2.10-2.15 (m, 1H), 2.24 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.51-2.60 (m, 1H), 2.82-2.96 (m, 3H), 3.61 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.16 (dq, $J = 5.5, 7.1$ Hz, 1H), 4.28 (dq, $J = 5.2, 7.1$ Hz, 1H), 7.07-7.45 (m, 9H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 14.4, 14.5, 26.7, 26.8, 27.1, 27.4, 29.5, 30.7, 30.7, 46.1, 49.3, 58.2, 60.3, 72.3, 125.8, 126.1, 126.1, 126.6, 127.6, 128.1, 128.4, 136.8, 137.5, 140.7, 173.2.

IR (neat) : 2927, 2844, 1720, 1448, 1362, 1297, 1211, 1023, 736.

Rf 値 : 0.58 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1)

HRMS(EI) : Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_2$ (M) $^+$ 377.2355, found 377.2332.



・エチル 2-ベンジル-1-(*tert*-ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキシレート (2-2.7)

収率 : 29%

形状 : 白色固体, mp 84-87 °C

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.10 (s, 9H), 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz,

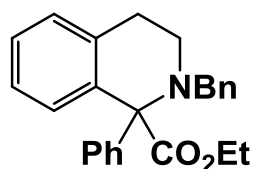
3H), 2.53-2.56 (m, 1H), 2.61-2.66 (m, 1H), 2.98-3.09 (m, 2H), 3.63 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.18 (dq, $J = 7.1, 11.0$ Hz, 1H), 4.26 (dq, $J = 7.1, 11.0$ Hz, 1H), 6.98-7.46 (m, 9H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 14.4, 27.3, 31.2, 41.8, 47.7, 59.7, 75.1, 124.2, 126.1, 126.6, 127.2, 127.8, 128.4, 129.2, 136.4, 137.9, 140.4, 172.4.

IR (neat) : 2963, 1727, 1494, 1451, 1388, 1207, 1144, 1096, 1044, 752, 733, 697 cm^{-1} .

Rf 値 : 0.66 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 1)

HRMS(EI) : Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ (M) $^+$ 351.2198, found 351.2205.



- ・エチル 2-ベンジル-1-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキシレート (2-2.8)

収率 : 73%

形状 : 黄色柱状結晶 mp. 87-88 °C

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 2.70-2.77 (m, 1H), 2.88-2.94 (m, 1H), 2.99-3.10 (m, 2H), 3.78 (dd, $J = 7.3, 17.7$ Hz, 2H), 4.26-4.36 (m, 2H), 6.91-7.45 (m, 14H)

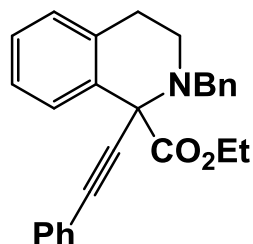
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 14.4, 30.0, 43.6, 55.4, 61.0, 75.1, 125.0, 126.5, 127.3, 127.8, 128.0, 128.1, 129.4, 131.1, 135.0, 138.8, 140.7, 143.5, 172.8.

IR (neat) : 3025, 2834, 1725, 1493, 1447, 1363, 1212, 1026, 966,

753, 699 cm^{-1} .

Rf 値 : 0.44 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1)

HRMS(EI) : Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (M)⁺ 371.1885, found 371.1889.



・エチル 2-ベンジル-1-(フェニルエチニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキシレート (2-2.9)

収率 : 76%

形状 : 黄色固体 mp 97-102 °C

¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.67-2.72 (m, 1H), 2.80-2.87 (m, 1H), 2.95-3.02 (m, 1H), 3.83 (dd, $J = 13.7, 30.8$ Hz, 2H), 4.22 (dq, $J = 7.0, 10.7$ Hz, 1H), 4.31 (dq, $J = 7.1, 11.0$ Hz, 1H), 7.11-7.51 (m, 14H).

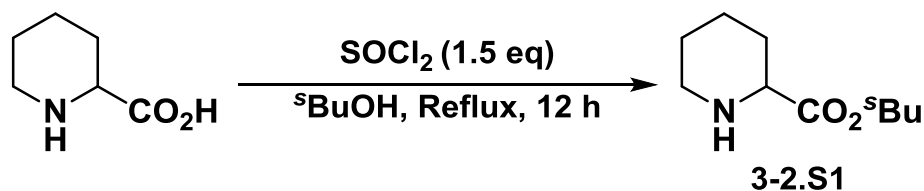
¹³C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 14.1, 29.3, 43.2, 57.4, 62.1, 68.6, 87.0, 87.2, 122.9, 126.2, 127.0, 127.1, 127.5, 128.1, 128.2, 128.2, 128.8, 129.2, 131.9, 134.0, 135.2, 139.2, 171.4.

IR (neat) : 2926, 2831, 1733, 1599, 1490, 1452, 1365, 1227, 1063, 751, 692 cm^{-1} .

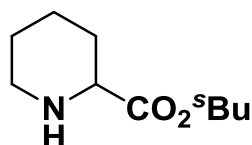
Rf 値 : 0.48 (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1)

HRMS(EI) : Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (M)⁺ 395.1885, found 395.1855.

第三章 第二節

sec-ブチル ピペリジン-2-カルボキシレート (3-2.S1)の合成

アルゴン気流下、300 mL ニロナス型フラスコ中にピペコリン酸 (6.46 g, 50.0 mmol)存在下、sec-ブタノール (125 mL)溶液を滴下した。0 °C に冷却後、塩化チオニル (5.45 mL, 75.0 mmol)を滴下し、加熱還流下 12 時間攪拌を行った。反応後、室温まで冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液 (200 mL)で中和を行った。酢酸エチル (400 mL)で抽出を行い、減圧下濃縮をすることで粗生成物を得た。精製は行わず、次の反応に用いた。

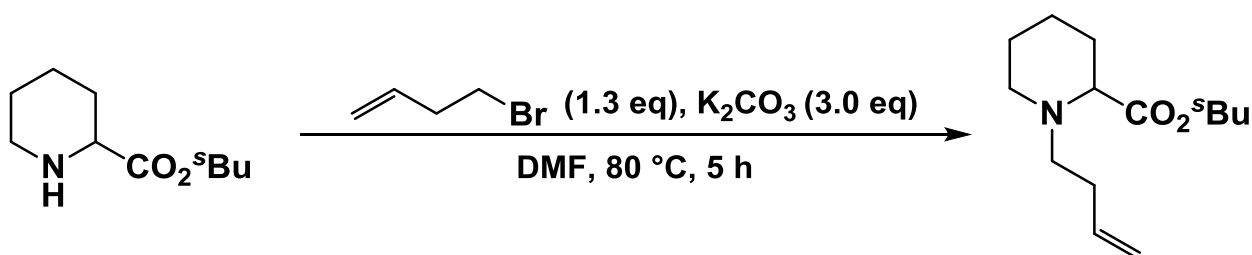


・ sec-ブチル ピペリジン-2-カルボキシレート (3-2.S1)

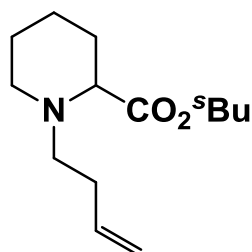
収量 : 7.80 g

形状 : 黄色油状

sec-ブチル 1-(3-ブテニル)ピペリジン-2-カルボキシレート (3-2.S2)の合成



アルゴン気流下、200 mL ニロナス型フラスコ中、炭酸カリウム存在下、ジメチルホルムアミド (50.0 mL) を滴下した。次に **3-2.S1** (7.80 g, 42.1 mmol) のジメチルホルムアミド (15.0 mL) 溶液を滴下した後、4-ブロモ-1-ブテン (5.39 mL, 54.7 mmol) を滴下し、80 °C で 5 時間撹拌を行った。室温まで冷却した後、水 (10.0 mL) を加え反応を停止し、酢酸エチル (200 mL) で抽出を行い、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮し、粗生成物を得た。精製はシリカゲルクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン:酢酸エチル = 10 : 1) で行った。



・ *sec*-ブチル 1-(3-ブテニル)ピペリジン-2-カルボキシレート
(**3-2.S2**)

収率 : 8.86 g (88% 2steps)

形状 : 黄色油状

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 1.5H), 0.90 (t, $J = 7.6$ Hz, 1.5H), 1.21 (d, $J = 6.4$ Hz, 1.5H), 1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 1.5H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.49-1.85 (m, 7H), 2.17-2.31 (m, 3H), 2.36-2.43 (m, 1H), 2.58-2.67 (m, 1H), 3.05-3.09 (m, 2H), 4.88-4.93 (m, 1H), 4.96-5.06 (m, 2H), 5.71-5.82 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 9.7, 19.4, 22.5, 25.2, 28.6, 29.6,

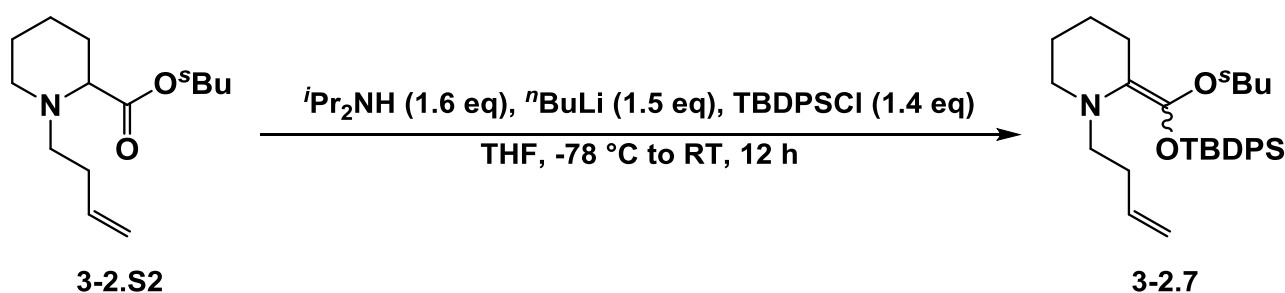
30.8, 50.4, 55.6, 65.0, 72.0, 115.4, 136.4, 173.3.

IR (neat) : 3076, 2937, 2856, 1729, 1641, 1446, 1378, 1167, 1116, 1001, 911 cm^{-1}

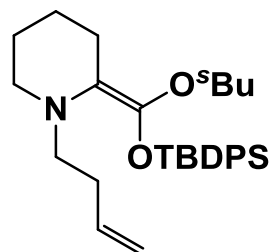
Rf 値 : 0.45 (*n*-ヘキサン:酢酸エチル = 10 : 1)

HRMS(EI) : Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (M)⁺239.1885, found 239.1889.

1-(ブト-3-エン-1-イル)-2-[*sec*-ブトキシ{(*tert*-ブチルジフェニルシリル)オキシ}メチレン]ピペリジン (3-2.7) の合成



アルゴン気流下、50 mL ニロナス型フラスコ中、ジイソプロピルアミン (1.12 mL, 8.00 mmol) と THF (10.0 mL) を滴下した。
 -50 °C に冷却後、ⁿBuLi (*n*-ヘキサン溶液, 1.65 N) (4.61 mL, 7.50 mmol) を滴下し、10 分攪拌した。
 -78 °C に冷却後 3-2.S2 (1.20 g, 5.00 mmol) の THF (5.00 mL) 溶液を滴下し、20 分攪拌した。
 その後、*tert*-ブチルジフェニルシリルクロリド (1.82 mL, 7.00 mmol) の THF (5.00 mL) 溶液を滴下し、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。
 反応後、減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルを用いてセライト濾過し、溶液を減圧下濃縮することで粗生成物を得た。
 精製はアルミナクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン:酢酸エチル = 40 : 1) で行った。



・ 1-(ブト-3-エン-1-イル)-2-[*sec*-ブトキシ {(*tert*-ブチルジフェニルシリル)オキシ}メチレン]ピペリジン (3-2.7)

収率 : 1.31 g (55%)

形状 : 黄色油状

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.20-1.47 (m, 4H), 1.49-1.55 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 4H), 2.65-2.75 (m, 2H), 2.74 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.21-4.29 (m, 1H), 4.89-4.99 (m, 2H), 5.76 (ddt, $J = 10.3, 17.5, 7.3$ Hz, 1H).

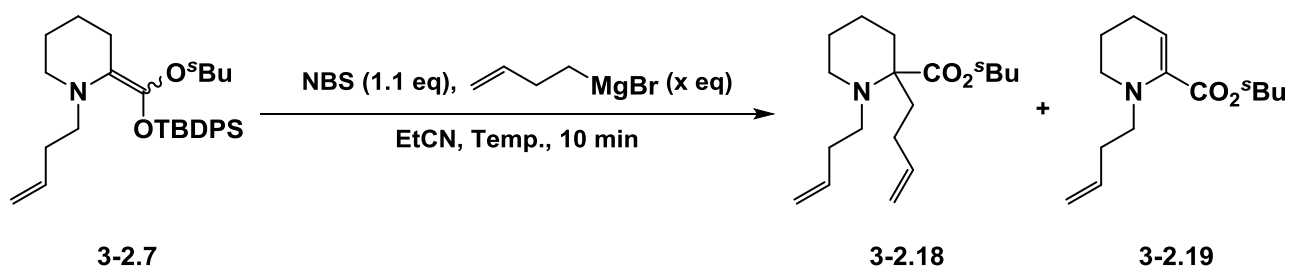
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 9.9, 18.5, 19.5, 22.1, 22.7, 25.8, 27.0, 28.6, 33.5, 52.0, 53.2, 76.0, 110.9, 114.5, 127.2, 129.5, 133.9, 134.0, 135.8, 137.8, 145.6.

IR (neat) : 3072, 2931, 2857, 1682, 1428, 1256, 1179, 1114, 1068, 908, 822, 739, 701, 611 cm^{-1} .

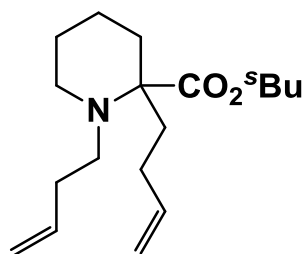
Rf値 : 0.42 (*n*-ヘキサン:酢酸エチル = 10 : 1)

HRMS(EI) : Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{NO}_2\text{Si}$ (M) $^+$ 477.3063, found 477.3073.

Table 3-2-3 の実験方法



アルゴン気流下、30mL ニロナス型フラスコ中に **3-2.7** (47.8 mg, 0.10 mmol) 存在下、プロピオニトリル (1.50 mL) を滴下し冷却した後、NBS (19.6 mg, 0.11 mmol) のプロピオニトリル (1.50 mL) 溶液を滴下した。続いてホモアリルマグネシウムブロミド (エーテル溶液 1.12 M) を滴下し、10 分間攪拌した。反応は、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10.0 mL) で停止した後、酢酸エチル (60.0 mL) で抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することで粗生成物を得た。精製は、シリカゲル薄層クロマトグラフィー (*n*-ヘキサン:酢酸エチル = 10 : 1 を 1 回) によって行った。



- ・ 1-(ブト-3-エン-1-イル)-2-[*sec*-ブトキシ{(*tert*-ブチルジフェニルシリル)オキシ}メチレン]ピペリジン (**3-2.18**)

形状 : 淡黄色油状

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 1.5H), 0.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 1.5H), 1.21 (d, $J = 2.3$ Hz, 1.5H), 1.22 (d, $J = 2.3$ Hz, 1.5H), 1.38-1.64 (m, 7H), 1.77 (m, 2H), 1.93-1.97 (m, 1H), 2.04-2.28 (m, 4H), 2.45-2.26 (m, 2H), 2.79-2.92 (m, 2H), 4.99-5.05 (m, 2H), 4.95 (t, $J = 9.5$ Hz, 2H), 4.87 (m, 1H), 5.76-5.86 (m, 2H).

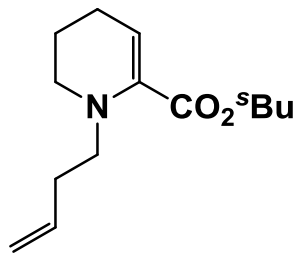
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 9.9, 19.7, 21.6, 25.9, 28.9, 33.7, 34.0, 40.8, 41.2, 48.1, 50.6, 65.9, 72.1, 115.1, 117.5, 134.1,

137.1, 174.8.

IR (neat) : 3075, 2936, 2854, 1725, 1640, 1444, 1379, 1220, 1152, 1111, 1027, 910 cm^{-1} .

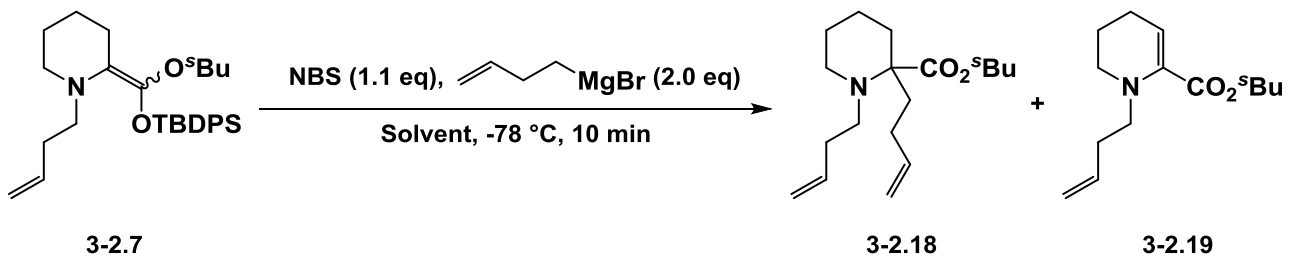
Rf値 : 0.47 (*n*-ヘキサン:酢酸エチル = 10 : 1)

HRMS (EI) : Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_2$ (M^+) 293.2355, found 293.2365.



- *sec*-ブチル 1-(ブト-3-エン-1-イル)-1,4,5,6-テトラヒドロピ
リジン-2-カルボキシレート (3-2.19)

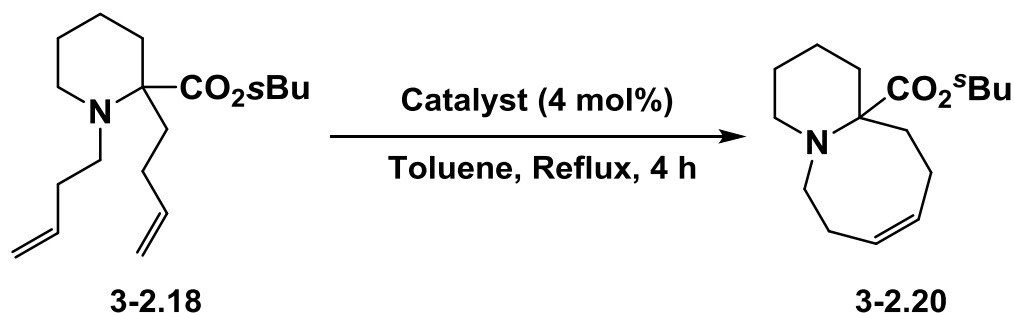
Table 3-2-4 の実験方法



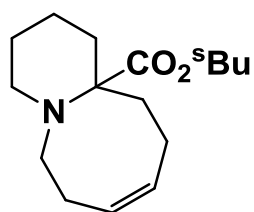
アルゴン気流下、30mL ニロナス型フラスコ中に **3-2.7** (47.8 mg, 0.10 mmol) 存在下、溶媒 (1.50 mL) を滴下し冷却した後、NBS (19.6 mg, 0.11 mmol) の溶媒 (1.50 mL) 溶液を滴下した。続いてホモアリルマグネシウムブロミド (エーテル溶液 1.12 M) を滴下し、10 分間攪拌した。反応は、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10.0 mL) で停止した後、酢酸エチル (60.0 mL) で抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾

燥後、減圧下濃縮することで粗生成物を得た。精製は、シリカゲル薄層クロマトグラフィー (*n*-ヘキサン:酢酸エチル = 10 : 1 を 1 回) によって行った。

Table 3-2-5 の実験方法



アルゴン気流下、30 mL ニロナス型フラスコ中、**3-2.18** 存在下、トルエン 5.00 mL を滴下した。触媒 (0.004 mmol) のトルエン (1.50 mL) 溶液を滴下し、加熱還流下 4 時間反応を行った。室温まで冷却した後、綿栓ろ過をし、減圧下濃縮することで粗生成物を得た。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー (*n*-ヘキサン:トリエチルアミン = 25 : 1 を 1 回) によって行った。



- *sec*-ブチル (Z)-1,2,3,4,6,7,10,11-オクタヒドロ-11a*H*-ピリド [1,2-*a*]アゾシン-11a-カルボキシレート (**3-2.20**)

形状 : 薄黄色油状

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.92 (dt, $J = 1.5, 18.5$ Hz, 3H), 1.22 (d $J = 2.3$ Hz 1.5H), 1.23 (d $J = 2.3$ Hz 1.5H), 1.25-1.31 (m, 2H),

1.55-1.65 (m, 7H), 1.82-2.11 (m, 4H), 2.37-2.44 (m, 1H), 2.66-2.70 (m, 1H), 3.02 (dd, $j = 6.5, 14.1$ Hz, 1H), 3.094-3.170 (m, 1H), 4.01 (d, $J = 18.0$ Hz), 4.92 (dt, $J = 6.2, 6.2$ Hz, 1H), 5.60-5.64 (m, 1H), 5.69-5.74 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : 9.9, 19.6, 21.7, 21.8, 24.0, 25.6, 28.9, 34.0, 37.9, 52.2, 53.1, 66.5, 71.8, 71.9, 130.4, 130.6, 175.2.

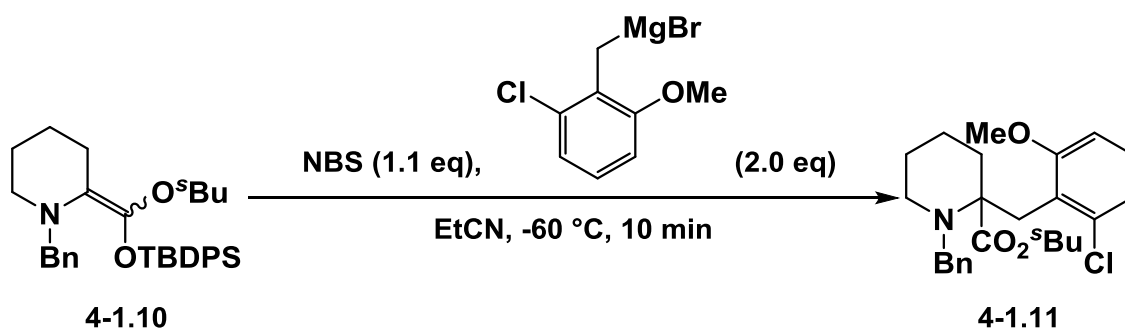
IR(neat) : 3927, 3867, 3762, 3596, 2930, 1722, 1118, 786, 727, 689 cm^{-1} .

HRMS(EI) : Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ (M)⁺ 265.2042, found 265.2040.

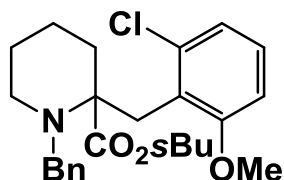
第四章

アミノケテンシリルアセタール **4-1.10** は当研究室が過去に報告した方法に従い合成した。¹⁴⁾

付加体 **4-1.11** の合成



アルゴン気流下、30 mL ニロナスに NBS (19.6 mg, 0.11 mmol) 存在下、-60 °C に冷却し、プロピオニトリル (1.50 mL) を加えた。アミノケテンシリルアセタール **4-1.10** (51.4 mg, 0.10 mmol) のプロピオニトリル (1.50 mL) 溶液を滴下し、続いて、(2-クロロ-6-メトキシベンジル)マグネシウムブロミド(エーテル溶液) (2.00 mmol) を滴下し、10 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止し、酢酸エチル (30 mL) を用いて抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下濃縮し粗生成物を得た。精製は薄層シリカゲルクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) を用いて行った。



・ *sec*-ブチル 1-ベンジル-2-(2-クロロ-6-メトキシベンジル)ピペ
リジン-2-カルボキシレート (4-1.11)

収率 : 75 %

形状 : 薄黄色固体, mp 92-95 °C

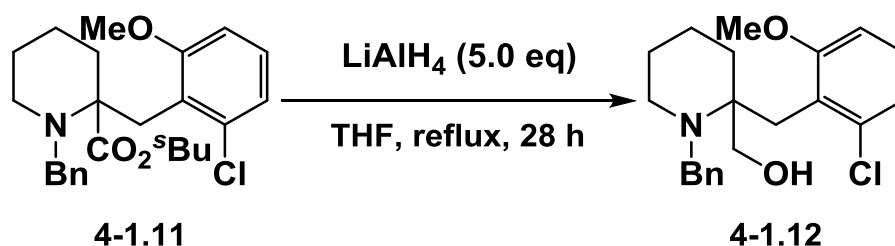
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.85 (t, $J = 7.6$ Hz, 1.3H), 0.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 1.7H), 1.16 ($J = 6.4$ Hz, 1.7H), 1.27-1.86 (m, 9.3 H), 2.40-2.46 (m, 1H) 2.63-2.66 (m, 1H), 3.22-3.26 (m, 1H), 3.59 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.68-3.74 (m, 4H), 4.63 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 4.78-4.89 (m, 1H), 6.70-6.72 (m, 1H), 6.96-6.98 (m, 1H), 7.08-7.12 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.48-7.50 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 9.4, 9.7, 19.0, 19.2, 22.0, 26.1, 28.7, 28.9, 33.7, 34.0, 35.8, 49.2, 55.3, 55.4, 55.5, 65.9, 72.1, 72.3, 108.4, 121.7, 124.9, 126.3, 127.8, 128.1, 136.4, 142.5, 159.1, 173.9.

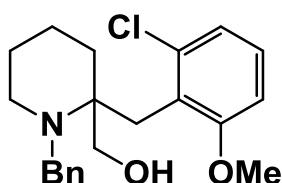
IR (neat) : 2939, 1721, 1577, 1461, 1249, 1149, 1114, 1044, 996, 768, 730, 698, 598 cm^{-1} .

HRMS (EI) : Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{ClNO}_3$ (M) $^+$ 429.2071, found 429.2071.

アルコール 4-1.12 の合成



アルゴン気流下、30 mLニロナスに水素化リチウムアルミニウム (19.0 mg, 0.50 mmol)存在下、0 °CでTHF (0.50 mL)を加えた。4-1.11 (43.0 mg, 0.10 mmol)のTHF (1.00mL)溶液を滴下し、室温で28時間攪拌した。反応は硫酸ナトリウム十水和物 (2.00 g)を加え、1時間攪拌することにより停止した。クロロホルムを用いてセライト濾過した溶液を減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層シリカゲルクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1)を用いて行った。



・(1-ベンジル-2-(2-(2-クロロ-6-メトキシベンジル)ピペリジン-2-イル)メタノール (4-1.12)

収率 : 65 %

形状 : 白色固体, mp 107 - 111 °C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33-1.45 (m, 1H), 1.55-1.59 (m, 3H), 1.75-1.93 (m, 3H), 2.50-2.57 (m, 1H), 2.75-2.78 (m, 1H), 2.87 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.31-3.35 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.08-4.14 (m, 1H), 4.23 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 6.73-6.75 (m, 1H), 6.97-7.00 (m, 1H), 7.089-7.12

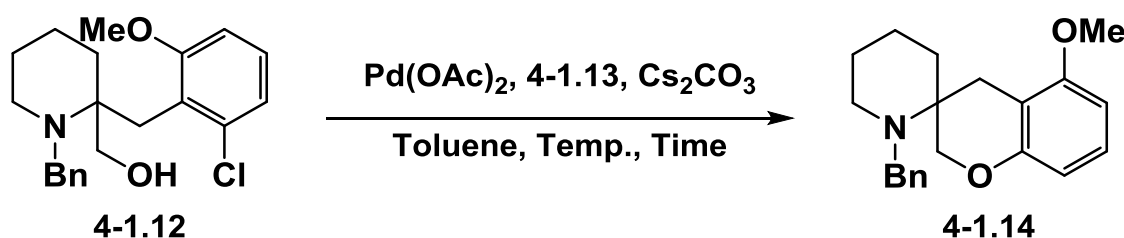
(m, 1H), 7.22-7.35 (m, 5H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 20.6, 24.1, 26.0, 30.7, 46.6, 53.3, 55.2, 62.3, 63.9, 108.6, 122.1, 125.1, 126.8, 127.6, 128.4, 128.5, 136.0, 139.8, 159.0

IR (neat) : 3438, 2941, 1576, 1458, 1313, 1267, 1042, 997, 909, 777, 733, 702 cm^{-1} .

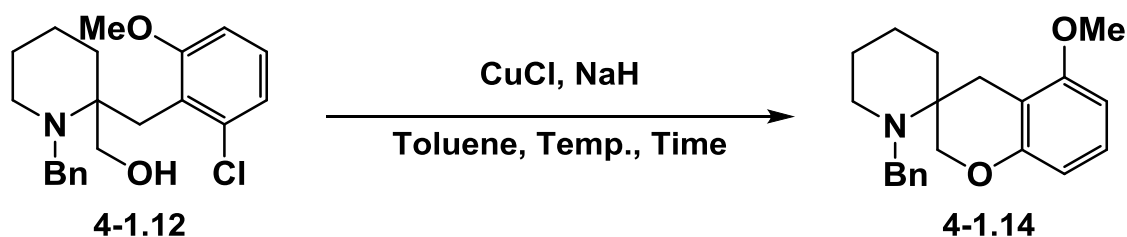
HRMS (EI) : Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClNO}_2(\text{M})^+$ 359.1652, found 359.1661.

Table 4-1, Entry 1 – 5 の実験方法

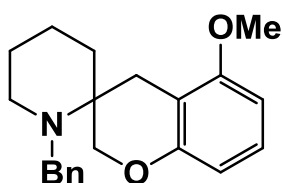


アルゴン気流下、30 mL ニロナス中に酢酸パラジウム、リガンド **4-1.13**、炭酸セシウム存在下、室温でトルエン (0.50 mL) を加えた。**4-1.12** (36.0 mg, 0.10 mmol) のトルエン (1.50 mL) 溶液を滴下し、設定温度まで加熱した。反応後、クロロホルムを用いてセライト濾過を行い、溶液を減圧下濃縮することで粗生成物を得た。精製は薄層シリカゲルクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) を用いて行った。

Table 4-1, Entry 6 の実験方法



アルゴン気流下、30 mL ニロナス中に塩化銅(I) (0.5 mg, 0.005 mmol)、水素化ナトリウム (30 mg, 0.125 mmol)存在下、混合(トルエン : 酢酸エチル = 4 : 1)溶媒 (0.50 mL)を加えた。**4-1.12** の混合溶媒 (1.50 mL)溶液を滴下し、加熱還流を行った。反応後、クロロホルムを用いてセライト濾過を行い、溶液を減圧下濃縮することで粗生成物を得た。精製は薄層シリカゲルクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)を用いて行った。



・ 1'-ベンジル-5-メトキシ[クロマン-3,2'-ピペリジン] (**4-1.14**)

形状 : 黄色油状

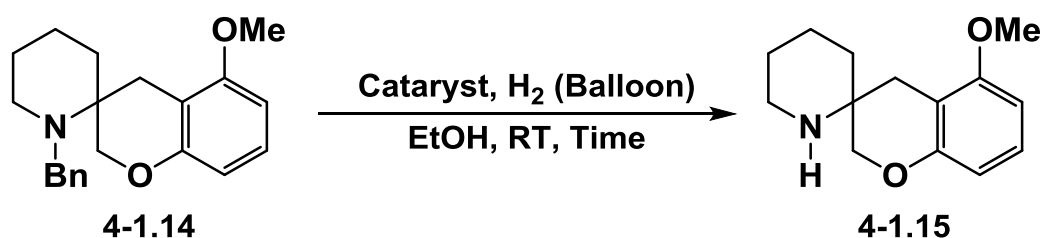
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.46-1.71 (m, 6H), 2.53-2.65 (m, 2H), 2.80 (s, 2H), 3.59 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.96 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.21 ($J = 10.6$ Hz, 1H), 6.42-6.51 (m, 2H), 7.04-7.35 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 20.4, 25.4, 25.6, 33.3, 47.0, 52.6, 53.7, 55.4, 70.9, 102.1, 109.3, 111.1, 126.5, 126.7, 128.1, 141.2, 154.9, 158.3.

IR (neat) : 2934, 1594, 1472, 1339, 1262, 1241, 1171, 1114, 910, 771, 733, 702 cm^{-1} .

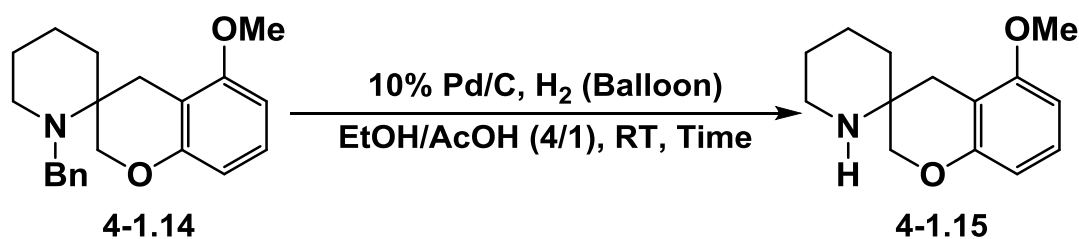
HRMS (EI) : Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (M^+) 323.1885, found 323.1890.

Table 4-2, Entries 1,2 の実験方法



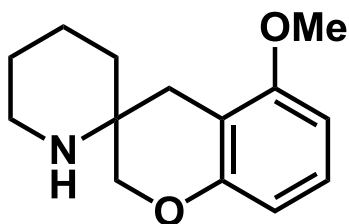
水素気流下、30 mL ニロナス中に Pd/C 存在下、エタノール (1.00 mL) を加えた。4-1.14 のエタノール (2.00 mL) 溶液を滴下し、室温で攪拌した。クロロホルムを用いてセライト濾過を行い、溶液を減圧下濃縮し粗生成物を得た。生成は薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) を用いて行った。

Table 4-2, Entries 3,4 の実験方法



水素気流下、30 mL ニロナス中に 10% Pd/C (6.6 mg, 0.0062 mmol) 存在下、エタノール (1.00 mL) を加えた。4-1.14 (20.7 mg, 0.062 mmol) のエタノール (2.00 mL) 溶液を滴下した後、酢酸エチル (0.30 mL) を滴下し、室温で攪拌した。クロロホルムを用

いてセライト濾過を行い、溶液を減圧下濃縮し粗生成物を得た。生成は薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1)を用いて行った。



・ 5-メトキシスピロ[クロマン-3,2'-ピペリジン] (4-1.15)²²⁾

形状 : 無色油状

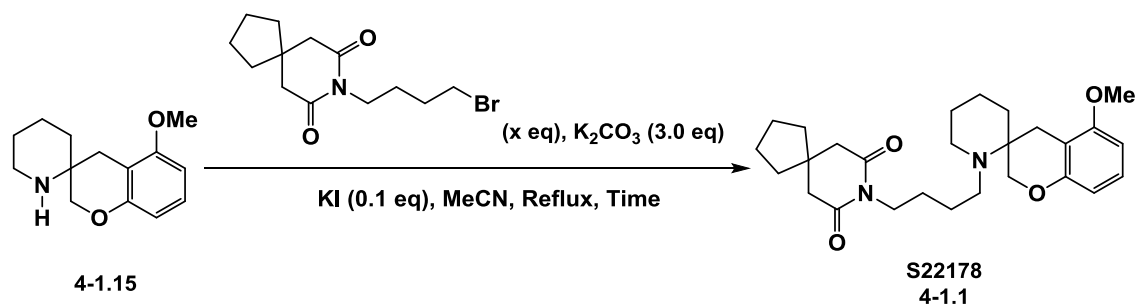
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.45-1.73 (m, 7H), 2.50 (d, *j* = 17.0 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 2.81-2.87 (m, 2H), 3.79-3.85 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.04 (dd, *J* = 2.0, 11.0 Hz, 1H), 6.43-6.51 (m, 2H), 7.00-7.08 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 20.2, 26.4, 30.5, 33.2, 41.0, 47.3, 55.5, 71.6, 102.3, 109.2, 109.6, 127.0, 154.6, 158.6.

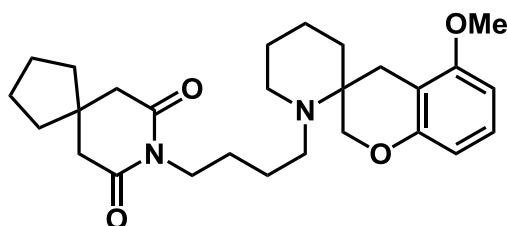
IR(neat) : 3742, 2927, 1672, 1592, 1472, 1337, 1263, 1241, 1127, 1079, 930, 772, 404 cm⁻¹.

HRMS(EI) : Calcd for C₁₄H₁₉NO₂ (M)⁺ 233.1416, found 233.1416.

Table 4-3 の実験方法



アルゴン気流下、30 mL ニロナス中に 4-1.15、8-(4-ブロモブチル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-7,9-ジオン³⁸⁾、炭酸カリウム、ヨウ化カリウム存在下、アセトニトリル (2.00 mL) を加え、加熱還流を行った。反応は水を用いて停止し、酢酸エチル (30 mL) を用いて抽出を行い、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥を行った。減圧下濃縮を行い粗生成物を得た。精製は薄層シリカゲルクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) を用いて行った。



- ・ (±)-8-[4-{5-メトキシスピロ(クロマン-3,2'-ピペリジン)-1'-イル}ブチル]-8-アザスピロ[4.5]デカン-7,9-ジオン ((±)-S22178) (4-1.1)²²⁾

形状 : 無色油状

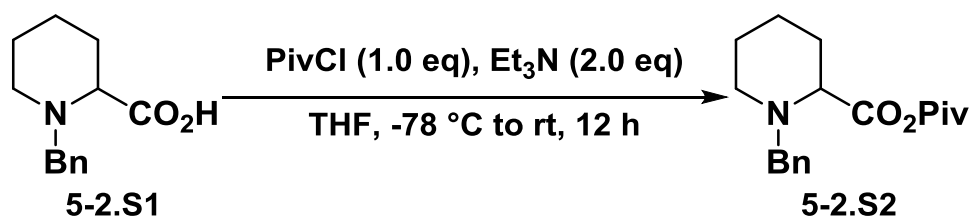
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.45-1.74 (m, 18H), 2.35-2.36 (m, 1H), 2.52-2.54 (m, 1H), 2.58 (s, 4H), 2.63-2.80 (m, 4H), 3.75 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.90-3.99 (m, 2H), 6.42-6.48 (m, 2H), 7.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 20.2, 24.2, 25.5, 25.9, 27.2, 32.3, 37.6, 39.5, 44.5, 47.6, 49.3, 52.7, 55.4, 71.0, 102.0, 109.3, 111.1, 126.7, 154.8, 158.5, 172.2.

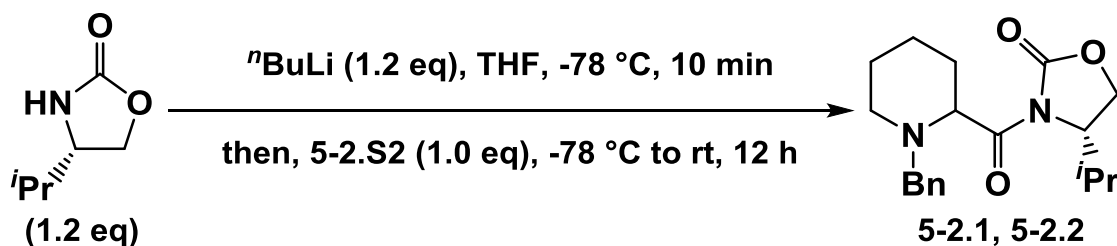
IR(neat) : 3753, 3671, 3611, 2942, 1672, 1473, 1354, 1264, 1117, 733, 690, 656, 615 cm^{-1} .

HRMS(EI) : Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$ (M) $^+$ 454.2832, found 454.2846.

第五章 第二節

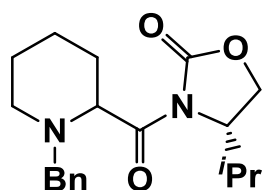
5-2.1, 5-2.2 の合成

アルゴン気流下、50 mL ニロナス型フラスコに **5-2.S1**¹⁴⁾ (1.10 g, 5.00 mmol) 存在下、THF (15.0 mL) を加えた。-78 °C に冷却後、ピバロイルクロリド (0.62 mL, 5.00 mmol) を滴下し、続いてトリエチルアミン (1.39 mL, 10.0 mmol) を滴下した。室温まで自然昇温後、セライト濾過を行い、溶液を減圧下濃縮し粗生成物を得た。精製は行わず次の反応に用いた。



アルゴン気流下、50 mL ニロナス型フラスコに、(S)-4-イソプロピルオキサゾリジン-2-オン³⁹⁾ (0.77 g, 6.00 mmol) 存在下、THF (15.0 mL) を加えた。-78 °C まで冷却した後に ⁿBuLi(*n*-ヘキサン溶液, 1.60 N) (3.75 mL, 6.00 mmol) を滴下し、10 分間攪拌した。**5-2.S2** の THF (5.0 mL) 溶液を滴下し、室温まで自然昇温した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止した。酢酸エチル (50 mL) を用いて抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥を行った。減圧下濃縮し粗生成物を得た。精製はシリカゲルカラムクロマトグラ

フイー (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) を用いて行った。



- ・ (4*S*)-3-(1-ベンジルピペリジン-2-カルボニル)-4-イソプロピルオキサゾリジン-2-オン (5-2.1, 5-2.2)

5-2.1

収率 : 30 %

形状 : 黄色油状

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.49-1.63 (m, 4H), 1.73-1.80 (m, 1H), 2.00-2.06 (m, 1H), 2.24-2.30 (m, 1H), 2.31-2.39 (m, 1H), 3.05-3.10 (m, 1H), 3.35 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 3.2, 9.2$ Hz, 1H), 4.23-4.31 (m, 1H), 4.44 (dd, $J = 4.6, 7.3$ Hz, 1H), 4.51 (ddd, $J = 3.4, 4.0, 8.5$ Hz, 1H), 7.20-7.34 (m, 5H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 14.8, 17.9, 22.2, 25.2, 28.5, 29.6, 49.9, 58.1, 60.4, 62.2, 63.6, 127.0, 128.1, 129.0, 138.7, 153.4, 174.3.

IR (neat) : 2936, 1777, 1702, 1454, 1387, 1298, 1204, 1128, 702 cm^{-1} .

Rf 値 : 0.30 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

HRMS(EI) : Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (M) $^+$ 330.1943, found 330.1940.

5-2.2

収率 : 17%

形状 : 黄色固体, mp 73-75 °C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.44-1.61 (m, 4H), 1.68-1.75 (m, 1H), 1.90-1.97 (m, 1H), 2.22-2.28 (m, 1H), 2.43-2.50 (m, 1H), 3.02-3.07 (m, 1H), 3.38 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 3.2, 9.2$ Hz, 1H), 4.26-4.30 (m, 1H), 4.47-4.52 (m, 2H), 7.22-7.35 (m, 5H).

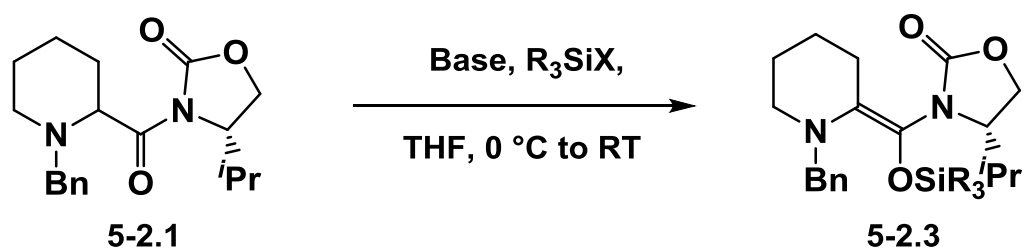
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ :

IR (neat) : 2936, 2860, 1778, 1701, 1451, 1387, 1298, 1203, 1126, 1020, 740 cm^{-1} .

Rf 値 : 0.18 (n -ヘキサン : 酢酸エチル = 4: 1)

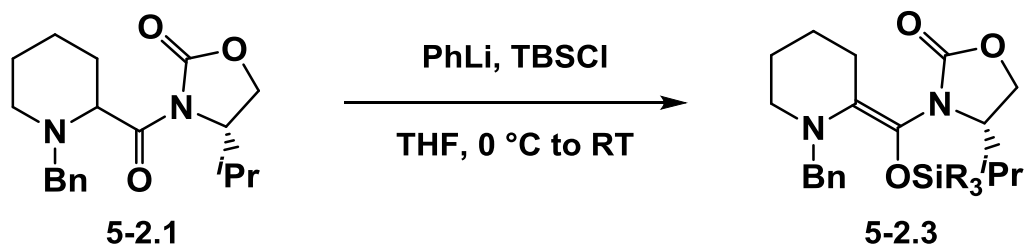
HRMS(EI) : Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (M) $^+$ 330.1943, found 330.1940.

Table 5-2-1 Entry 1-3 の実験方法



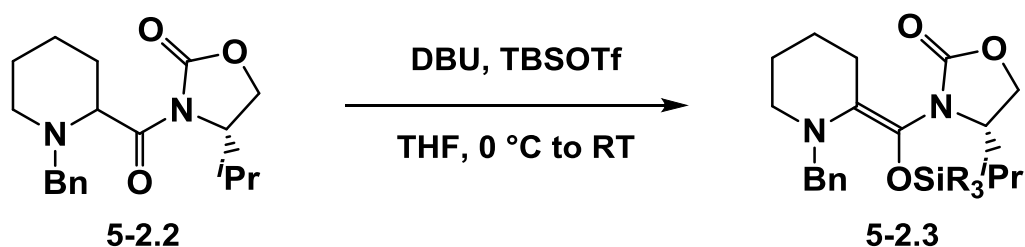
アルゴン気流下、30 mL ニロナス型フラスコ中 **5-2.1** (0.17 g, 0.50 mmol)存在下、THF (4.0 mL)を加えた。0 °Cに冷却後、TBSOTfを滴下し、続いて DBU を滴下した後、設定温度まで昇温した。反応溶液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより行ったが目的の生成物は得られなかった。

Table 5-2-1 Entry 4 の実験方法



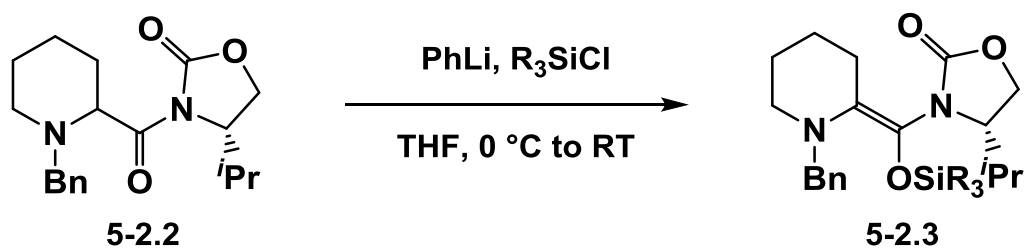
アルゴン気流下、30 mL 二口ナス型フラスコに THF (2.0 mL) を滴下し、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却後、PhLi(1.6 N) (0.44 mL, 0.70 mmol) を加えた。5-2.1 (0.17 g, 0.50 mmol) の THF (1.0 mL) 溶液を滴下し、続いて TBSCl (0.19 g, 0.70 mmol) の THF (1.0 mL) 溶液を滴下し、室温まで自然昇温を行った。反応溶液に *n*-ヘキサンを加え、減圧下濃縮を 3 回行い塩を析出させた後、*n*-ヘキサンを用いてセライト濾過を行った。溶液を減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより行ったが目的の生成物は得られなかった。

Table 5-2-2 Entry 1-3 の実験方法



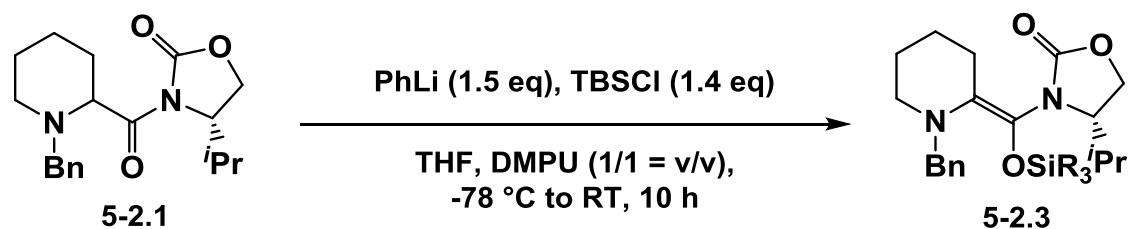
アルゴン気流下、30 mL 二口ナス型フラスコ中 5-2.2 (0.17 g, 0.50 mmol) 存在下、溶媒 (4.0 mL) を加えた。 $0\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却後、TBSOTf (0.13 mL, 0.55 mmol) を滴下し、続いて DBU (0.08 mL, 0.55 mmol) を滴下した後、設定温度まで昇温した。反応溶液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより行ったが目的の生成物は得られなかった。

Table 5-2-2 Entry 4, 5 の実験方法



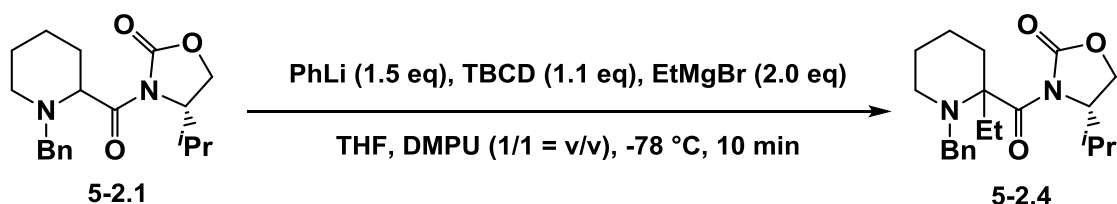
アルゴン気流下、30 mL ニロナス型フラスコに THF (2.0 mL) を滴下し、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却後、PhLi(1.6 N) (0.44 mL, 0.65 mmol) を加えた。5-2.2 (0.17 g, 0.50 mmol) の THF (1.0 mL) 溶液を滴下し、続いて R_3SiCl (0.60 mmol) の THF (1.0 mL) 溶液を滴下し、室温まで自然昇温を行った。反応溶液に *n*-ヘキサンを加え、減圧下濃縮を 3 回行い塩を析出させた後、*n*-ヘキサンを用いてセライト濾過を行った。溶液を減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより行ったが目的の生成物は得られなかった。

Scheme 5-2-1 の実験方法



アルゴン気流下、30 mL ニロナス型フラスコに予め調製しておいた THF : DMPU = 1 : 1 の混合溶媒 (2.0 mL) を滴下し、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却後、PhLi (1.6 N) (0.44 mL, 0.75 mmol) を加えた。5-2.1 (0.17 g, 0.50 mmol) の混合溶媒 (1.0 mL) 溶液を滴下し、続いて TBSCl (0.11 g, 0.70 mmol) の混合溶媒 (1.0 mL) 溶液を滴下し、室温まで自然昇温を行った。反応溶液を減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー又はアルミナカラムクロマトグラフィーにより行ったが目的の生成物は得られなかった。

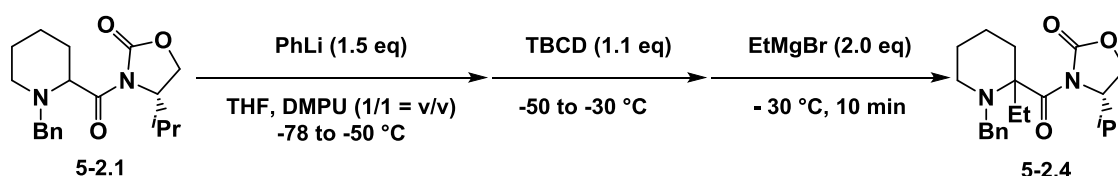
Scheme 5-2-2 の実験方法



アルゴン気流下、30 mL ニロナス型フラスコに予め調製しておいた THF : DMPU = 1 : 1 の混合溶媒 (1.0 mL) を滴下し、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却後、PhLi (1.6 N) (0.09 mL, 0.15 mmol) を加えた。5-2.1 (33.0 mg, 0.10 mmol) の混合溶媒 (1.0 mL) 溶液を滴下し、続いて TBCD (45.1 mg, 0.11 mmol) の混合溶媒 (1.0 mL) 溶液を滴下し、5 分間攪拌した。エチルマグネシウムブトミド (エーテル溶液) (0.98 N) (0.20 mL, 0.20 mmol) を滴下し、10 分間攪拌

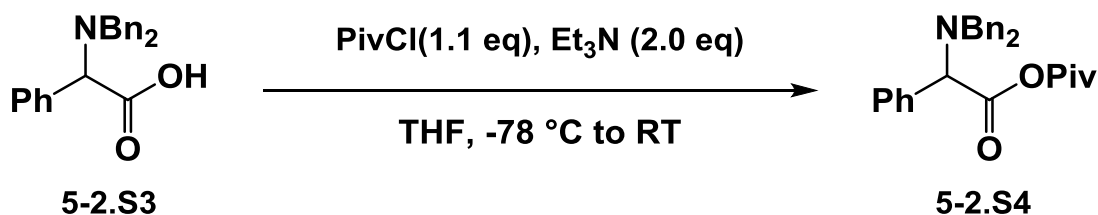
した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて停止し、酢酸エチル (30 mL) を用いて抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶液を減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより行ったが目的の生成物は得られなかった。

Scheme 5-2-3 の実験方法

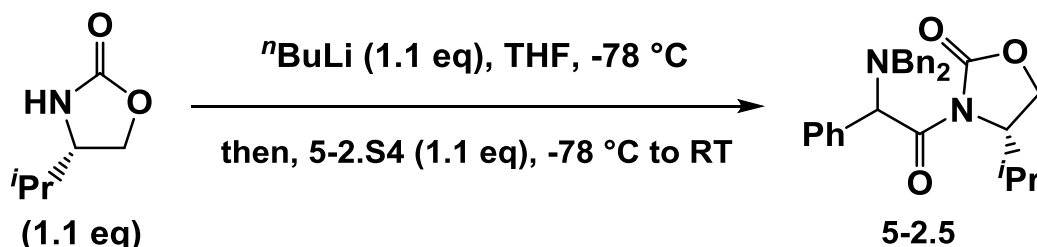


アルゴン気流下、30 mL ニロナス型フラスコに予め調製しておいた THF : DMPU = 1 : 1 の混合溶媒 (1.0 mL) を滴下し、-78 °C に冷却後、PhLi (1.6 N) (0.09 mL, 0.15 mmol) を加え、続いて 5-2.1 (33.0 mg, 0.10 mmol) の混合溶媒 (1.0 mL) 溶液を滴下し、自然昇温しながら -50 °C まで 30 分撹拌した。次に TBCD (45.1 mg, 0.11 mmol) の混合溶媒 (1.0 mL) 溶液を滴下し、自然昇温しながら -30 °C まで 30 分撹拌した。その後、エチルマグネシウムブロミド (エーテル溶液) (0.98 N) (0.20 mL, 0.20 mmol) を滴下し、30 分間撹拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて停止し、酢酸エチル (30 mL) を用いて抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶液を減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより行ったが目的の生成物は得られなかった。

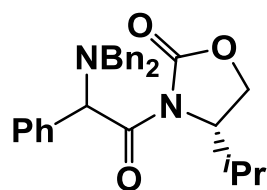
5-2.5 の合成方法



アルゴン気流下、50 mL ニロナス型フラスコに **5-2.S3** (1.27 g, 3.82 mmol) 存在下、THF (10.0 mL) を加えた。-78 °C に冷却後、ピバロイルクロリド (0.52 mL, 4.21 mmol) を滴下し、続いてトリエチルアミン (1.06 mL, 7.65 mmol) を滴下した。室温まで自然昇温後、セライト濾過を行い、溶液を減圧下濃縮し粗生成物を得た。精製は行わず次の反応に用いた。



アルゴン気流下、50 mL ニロナス型フラスコに、(S)-4-イソプロピルオキサゾリジン-2-オン (0.54 g, 4.20 mmol) 存在下、THF (15.0 mL) を加えた。-78 °C まで冷却した後に ${}^n\text{BuLi}$ (n -ヘキサン溶液, 1.60 N) (2.63 mL, 4.20 mmol) を滴下し、10 分間攪拌した。**5-2.S4** (1.69 g) の THF (5.0 mL) 溶液を滴下し、室温まで自然昇温した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止した。酢酸エチル (50 mL) を用いて抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥を行った。減圧下濃縮し粗生成物を得た。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて行った。



・ (4*S*)-3-{2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルアセチレン}-4-イソプロピルオキサゾリン-2-オン (5-2.5)

収率 : 56% (2 steps) $dr = 35 : 65$

形状 : 白色固体, mp. 164-166 °C

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.69 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 0.90 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 0.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 0.99 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.41-2.45 (m, 0.65H), 2.54-2.57 (m, 0.35H), 3.77-3.90 (m, 4H), 4.10-4.14 (m, 1.35H), 4.21 (dd, $J = 8.5, 8.5$ Hz, 0.65H), 4.47-4.52 (m, 1H), 5.82 (s, 0.65H), 5.88 (s, 0.35H), 7.18-7.34 (m, 15H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 14.4, 14.8, 18.1, 18.1, 28.2, 28.9, 54.8, 54.9, 58.1, 58.6, 63.1, 63.1, 64.6, 127.0, 127.9, 128.2, 128.2, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 129.2, 129.6, 136.0, 136.4, 139.8, 139.9, 152.5, 173.3, 173.6.

IR (neat) : 3028, 2964, 1781, 1699, 1491, 1454, 1385, 1201, 1023, 968, 750, 700.

Rf 値 : 0.29 (n -ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

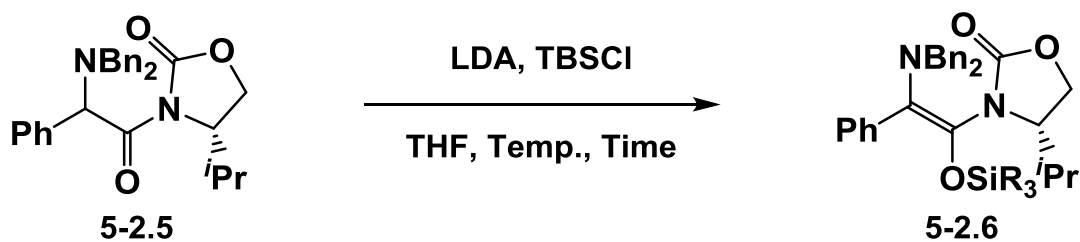
HRMS(EI) : Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (M) $^+$ 442.2256, found 442.2247.

HPLC

Column : 関東化学 Mightysil Si60

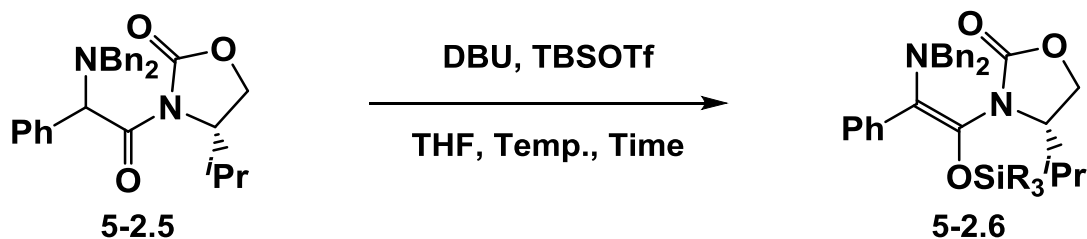
Conditions : n -ヘキサン : 2-プロパノール = 100 : 1, flow 1.00 mL/min, 35 °C, $\lambda = 254$ nm.

Table 5-2-3 Entry 1 の実験方法



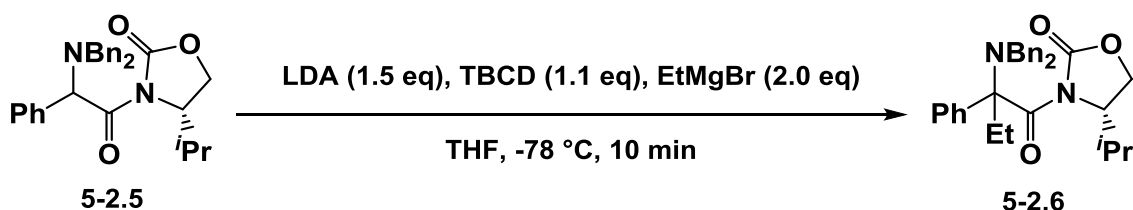
アルゴン気流下、30 mL ニロナス型フラスコにジイソプロピルアミン (0.11 mL, 0.80 mmol) を滴下し、THF (1.0 mL) を加えた。-20 °C まで冷却した後、 n -BuLi (1.60 N) (0.47 mL, 0.75 mmol) を滴下し、10 分間攪拌した。-78 °C まで冷却後、**5-2.5** (0.21 g, 0.50 mmol) の THF (1.0 mL) 溶液を滴下し、続いて TBSCl (0.19 g, 0.70 mmol) の THF (1.0 mL) 溶液を滴下し、室温まで自然昇温した。反応溶液に n -ヘキサンを加え、減圧下濃縮を 3 回行い塩を析出させた後、 n -ヘキサンを用いてセライト濾過を行った。溶液を減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより行ったが目的の生成物は得られなかった。

Table 5-2-3 Entry 2 の実験方法



アルゴン気流下、30 mL ニロナス型フラスコ中 **5-2.5** (0.17 g, 0.50 mmol) 存在下、溶媒 (4.0 mL) を加えた。0 °C に冷却後、TBSOTf (0.14 mL, 0.60 mmol) を滴下し、続いて DBU (0.09 mL, 0.60 mmol) を滴下した後、室温まで昇温した。反応溶液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより行ったが目的の生成物は得られなかった。

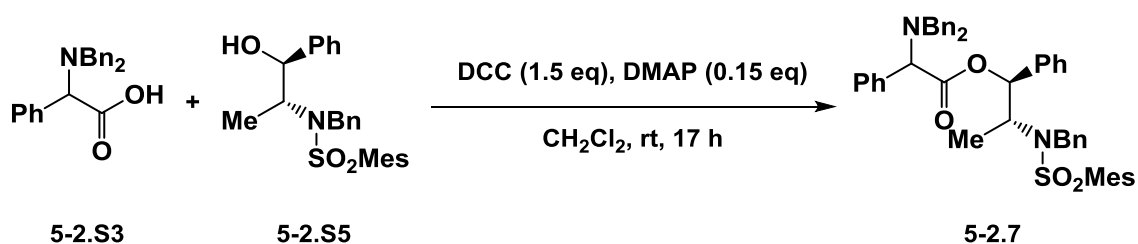
Scheme 5-2-4 の実験方法



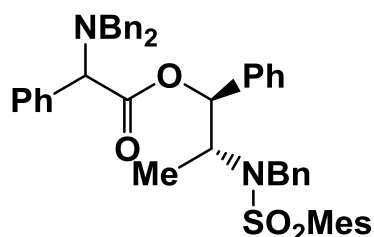
アルゴン気流下、30 mL ニロナス型フラスコにジイソプロピルアミン (0.11 mL, 0.80 mmol) を滴下し、THF (1.0 mL) を加えた。-20 °C まで冷却した後、ⁿBuLi (1.60 N) (0.47 mL, 0.75 mmol) を滴下し、10 分間攪拌した。-78 °C まで冷却した後、**5-2.1** (33.0 mg, 0.10 mmol) の THF (1.0 mL) 溶液を滴下し、続いて TBCD (45.1 mg, 0.11 mmol) の THF (1.0 mL) 溶液を滴下し、5 分間攪拌した。エチルマグネシウムブトミド (エーテル溶液) (0.98 N) (0.20 mL, 0.20 mmol) を滴下し、10 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて停止し、酢酸

エチル (30 mL) を用いて抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶液を減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより行ったが目的の生成物は得られなかった。

5-2.7 の合成方法



アルゴン気流下、30 mL ニロナス型フラスコ中、5-2.S5 (1.06 g, 2.50 mmol)⁴⁰⁾と DMAP (42.0 mg, 0.33 mol) 存在下、5-2.S3 のジクロロメタン (2.5 mL) 溶液を滴下した。0 °C に冷却後、DCC (0.67 mg, 3.25 mmol) のジクロロメタン (2.5 mL) 溶液を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過した後に減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 1) により行った。



・ (1*S*,2*R*)-2-{(*N*-ベンジル-2,4,6-トリメチルシリル)スルホンアミ

ド }-1-フェニルプロピル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルアセテート (5-2.7)

収率 : 76% dr 7:3

形状 : 白色固体, mp. 89-90 °C

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 2.1H), 1.05 (d, $J = 7.3$ Hz, 0.9H), 2.28 (s, 0.9H), 2.29 (s, 2.1H), 2.42 (s, 1.8H), 2.46 (s, 4.2H), 3.63 (d, $J = 14.2$ Hz, 1.4H), 3.68 (d, $J = 14.2$ Hz, 0.6H), 3.71 (d, $J = 14.2$ Hz, 1.4H), 3.78 (d, $J = 14.2$ Hz, 0.6H), 3.97-4.07 (m, 1.7H), 4.29 (d, $J = 16.5$ Hz, 0.3H), 4.50 (d, $J = 16.5$ Hz, 0.7H), 4.64 (s, 1H), 4.79 (d, $J = 16.5$ Hz, 0.3H), 5.85 (s, 0.3H), 5.87 (s, 0.7H), 6.63-7.51 (m, 27H).

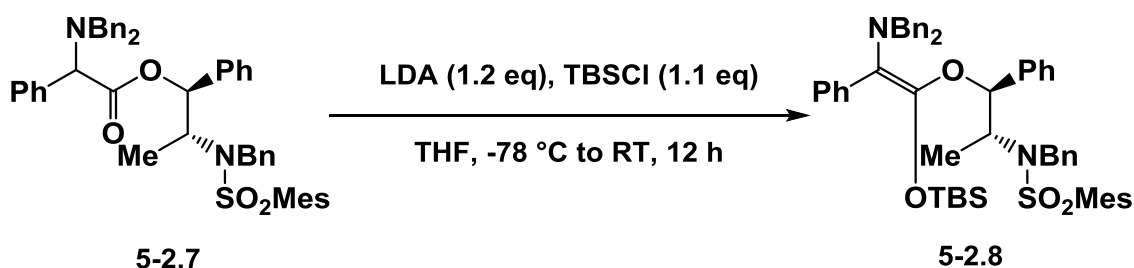
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 13.7, 14.2, 14.5, 20.9, 21.0, 22.9, 48.1, 53.8, 53.9, 56.2, 60.4, 65.7, 78.3, 78.9, 126.3, 127.0, 127.3, 127.5, 127.9, 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 128.6, 129.1, 129.5, 132.1, 133.1, 133.4, 135.6, 135.8, 137.4, 128.3, 138.3, 138.4, 138.4, 139.5, 140.2, 140.3, 142.5, 142.6, 171.0.

IR (neat) : 3029, 1743, 1603, 1495, 1454, 1322, 1153, 1101, 858, 755, 699, 660 cm^{-1} .

Rf 値 :

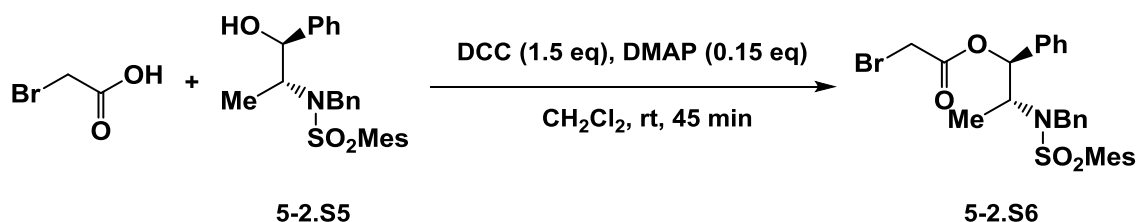
HRMS(EI) : Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (M) $^+$ 736.3335, found 736.3337

Scheme 5-2-5 の実験方法

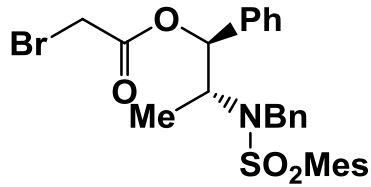


アルゴン気流下、30 mL 二口ナス型フラスコにジイソプロピルアミン (0.09 mL, 0.65 mmol)を滴下し、THF (1.0 mL)を加えた。-20 °Cまで冷却した後、ⁿBuLi(1.60 N) (0.36 mL, 0.60 mmol)を滴下し、10 分間攪拌した。-78 °Cまで冷却後、**5-2.7** (0.37 g, 0.50 mmol)の THF (1.0 mL)溶液を滴下し、続いて TBSCl (0.15 g, 0.55 mmol)の THF (1.0 mL)溶液を滴下し、室温まで自然昇温した。反応溶液に *n*-ヘキサンを加え、減圧下濃縮を 3 回行い塩を析出させた後、*n*-ヘキサンを用いてセライト濾過を行った。溶液を減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより行ったが目的の生成物は得られなかった。

5-2.9 の合成方法



アルゴン気流下、30 mL 二口ナス型フラスコ中、ブロモ酢酸 (0.45 g, 3.25 mmol)存在下、**5-2.S5** (1.06 g, 2.50 mmol)のジクロロメタン (3 mL)溶液を滴下し、0 °Cまで冷却した。次に DMAP (42.0 mg, 0.33 mol)のジクロロメタン (1.0 mL)溶液を滴下し、続いて DCC (0.67 mg, 3.25 mmol)のジクロロメタン (1.0 mL)溶液を滴下し、室温で 45 分攪拌した。反応溶液をセライト濾過した後減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 1)により行った。



・ (1*S*,2*R*)-2- $\{$ (*N*-ベンジル-2,4,6-トリメチルフェニル)スルホン
アミド $\}$ -1-フェニルプロピル 2-ブロモアセテート (**5-2.S6**)

収率 : 98%

形状 : 無色油状

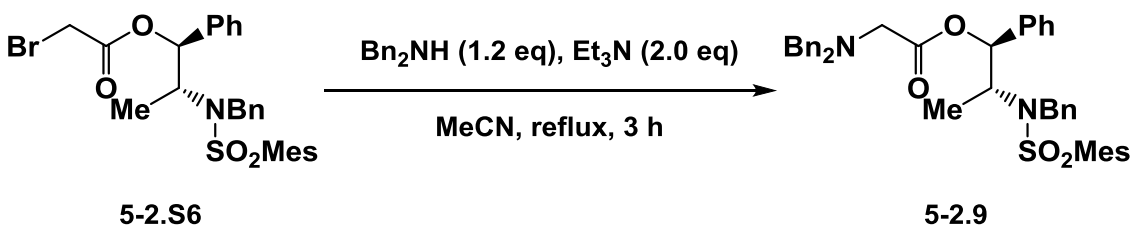
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.15 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.55 (s, 6H), 3.42 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.04 (dq, $J = 3.4, 7.0$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 7.03-7.06 (m, 2H), 7.21-7.29 (m, 6H), 7.35-7.37 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 11.8, 20.9, 23.0, 25.4, 48.0, 56.8, 80.2, 125.8, 127.1, 127.2, 128.1, 128.5, 128.5, 132.2, 133.3, 137.7, 138.9, 140.2, 142.6, 165.2.

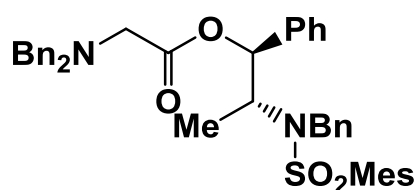
IR (neat) : 2936, 1746, 1602, 1453, 1321, 1267, 1151, 1016, 856, 700 cm^{-1} .

Rf 値 : 0.29 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 1)

HRMS(EI) : Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{BrNO}_4\text{S}$ (M) $^+$ 543.1079, found 543.1066.



アルゴン気流下、50 mL ニロナス型フラスコ中、**5-2.S6** (1.34 g, 2.45 mmol)存在下、MeCN (5.0 mL)を加えた。ジベンジルアミン (0.60 mL, 2.94 mmol)を滴下し、続いてトリエチルアミン (0.68 mL, 4.90 mmol)を滴下し、refluxまで加熱した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチル (60 mL)で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて行った。



・(1*S*,2*R*)-2-{(*N*-ベンジル-2,4,6-トリメチルフェニル)スルホンアミド}-1-フェニルプロピルジベンジルグリシネート
(**5-2.9**)

収率 : 64% *dr* = 1 : 1

形状 : 白色固体, mp. 89-90 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.04 (s, 1.5H), 1.05 (s, 1.5H), 2.28 (s, 3H), 2.51 (s, 6H), 3.05 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 3.17 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 2.74 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 3.99-4.05 (m, 1H), 4.46 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 5.84 (s, 0.5H), 5.85 (s, 0.5H), 6.86-6.88 (m, 4H), 7.11-7.30 (m, 19H).

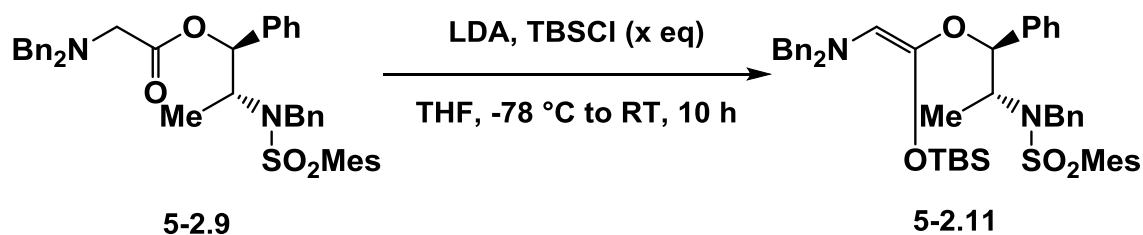
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 12.8, 20.9, 23.0, 48.1, 53.0, 56.6, 57.5, 78.1, 125.9, 127.1, 127.1, 127.3, 127.9, 128.3, 128.4, 128.4, 128.8, 132.1, 133.4, 138.4, 138.5, 138.9, 140.2, 142.5, 169.7.

IR (neat) : 3029, 2936, 2851, 1747, 1602, 1453, 1323, 1152, 1016, 857, 752, 697 cm^{-1} .

Rf 値 : 0.29 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1)

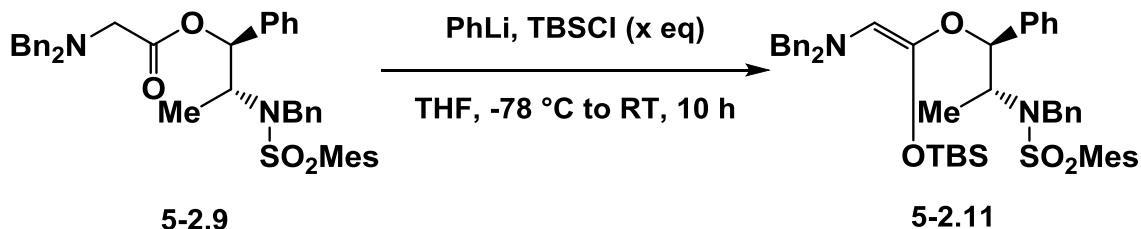
HRMS(EI) : Calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (M^+) 660.3022, found 660.3018.

Table 5-2-4 Entry 1 の実験方法



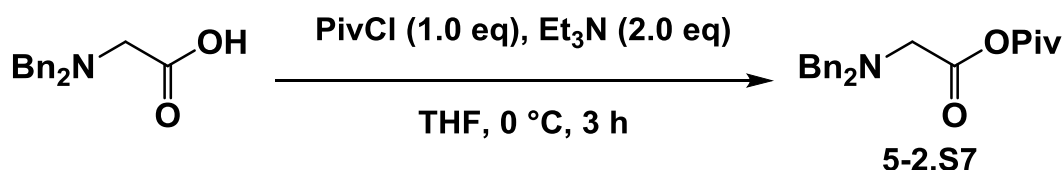
ゴン気流下、30 mL ニロナス型フラスコにジイソプロピルアミン (0.09 mL, 0.65 mmol)を滴下し、THF (1.0 mL)を加えた。 -20°C まで冷却した後、 $n\text{-BuLi}$ (1.60 N) (0.36 mL, 0.60 mmol)を滴下し、10分間攪拌した。 -78°C まで冷却後、**5-2.9** (0.33 g, 0.50 mmol)の THF (1.0 mL)溶液を滴下し、続いて TBSCl (0.15 g, 0.55 mmol)の THF (1.0 mL)溶液を滴下し、室温まで自然昇温した。反応溶液に *n*-ヘキサンを加え、減圧下濃縮を3回行い塩を析出させた後、*n*-ヘキサンを用いてセライト濾過を行った。溶液を減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより行ったが目的の生成物は得られなかった。

Scheme 5-2-4 Entry 2 の実験方法

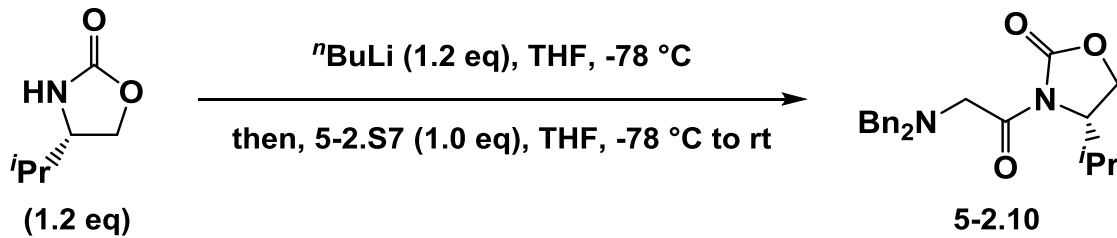


アルゴン気流下、30 mL 二口ナス型フラスコ中に THF (1.0 mL)を加えた。-78 °C まで冷却した後、PhLi(1.60 N) (0.50 mL, 0.80 mmol)を滴下した。5-2.7 (0.33 g, 0.50 mmol)の THF (1.0 mL)溶液を滴下し、続いて TBSCl (0.20 g, 0.75 mmol)の THF (1.0 mL)溶液を滴下し、室温まで自然昇温した。反応溶液に *n*-ヘキサンを加え、減圧下濃縮を 3 回行い塩を析出させた後、*n*-ヘキサンを用いてセライト濾過を行った。溶液を減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより行ったが目的の生成物は得られなかった。

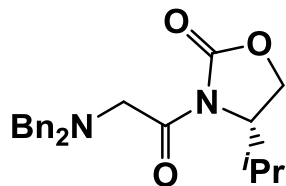
5-2.10 の合成方法



アルゴン気流下、50 mL ナス型フラスコ中に、ジベンジルグリシン (1.12 g, 4.39 mmol)存在下、THF (15 mL)を加え、-78 °C まで冷却した。ピバロイルクロリド (0.65 mL, 5.26 mmol)を滴下し、続いてトリエチルアミン (1.22 mL, 8.77 mmol)を滴下し、0 °C まで昇温し、3 時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過した後に、溶液を減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は行わず次の反応に用いた。



アルゴン気流下、50 mL 二口ナス型フラスコに、(S)-4-イソプロピルオキサゾリジン-2-オン (0.68 g, 5.30 mmol) 存在下、THF (15.0 mL) を加えた。-78 °C まで冷却した後に $n\text{BuLi}$ (n -ヘキサン溶液, 1.60 N) (3.30 mL, 5.27 mmol) を滴下し、10 分間攪拌した。5-2.S7 (1.45 g) の THF (5.0 mL) 溶液を滴下し、室温まで自然昇温した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止した。酢酸エチル (50 mL) を用いて抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥を行った。減圧下濃縮し粗生成物を得た。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて行った。



・ (S)-3-(ジベンジルグリシン)-4-イソプロピルオキサゾリジン-2-オン (5-2.10)

収率 : 58% (2 steps)

形状 : 白色固体, mp 75-76 °C

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.33-2.44 (m, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.92 (d, $J = 2.75$ Hz, 2H), 4.18 (dd, $J = 3.2, 9.2$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz, 1H), 4.36 (dt, $J = 3.7, 8.2$ Hz, 1H), 7.21-7.40 (m, 10H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 14.7, 18.0, 28.4, 55.4, 57.7, 58.2,

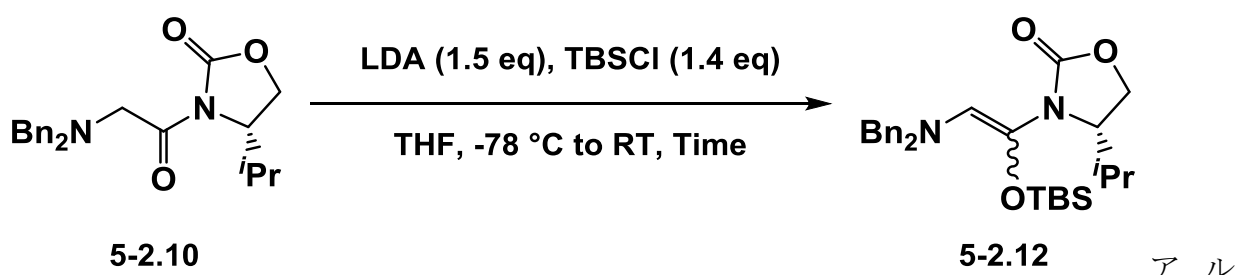
63.9, 127.1, 128.3, 128.8, 139.1, 153.9, 171.5.

IR (neat) : 2964, 1780, 1706, 1494, 1454, 1387, 1300, 1246, 1207, 1057, 965, 700 cm^{-1} .

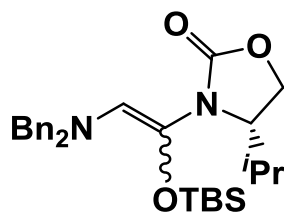
Rf 値 : 0.30 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

HRMS(EI) : Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ (M)⁺ 366.1943, found 366.1940.

Table 5-2-5 Entry 1 の実験方法

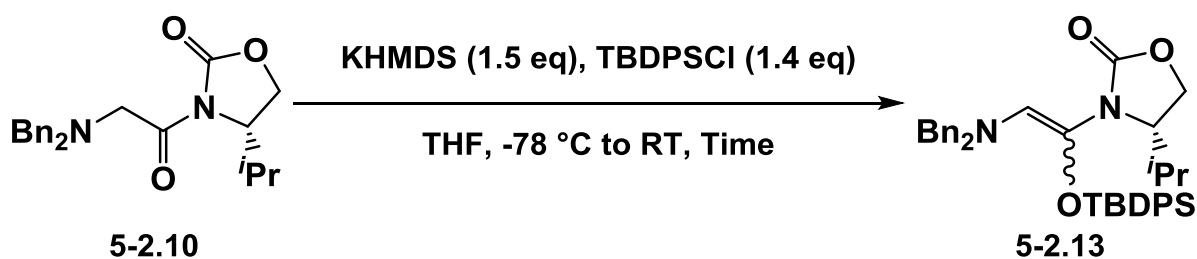


ゴン気流下、30 mL ニロナス型フラスコにジイソプロピルアミン (0.11 mL, 0.80 mmol)を滴下し、THF (1.0 mL)を加えた。 -20°C まで冷却した後、 $n\text{-BuLi}$ (1.60 N) (0.44 mL, 0.75 mmol)を滴下し、10分間攪拌した。 -78°C まで冷却後、**5-2.10** (0.18 g, 0.50 mmol)の THF (1.0 mL)溶液を滴下し、続いて TBSCl (0.19 g, 0.70 mmol)の THF (1.0 mL)溶液を滴下し、室温まで自然昇温しながら 11時間攪拌した。反応溶液に *n*-ヘキサンを加え、減圧下濃縮を 3 回行い塩を析出させた後、*n*-ヘキサンを用いてセライト濾過を行った。溶液を減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより行った。

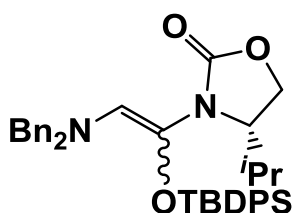


- ・ (S)-3-[1-{(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ}-2-(ジベンジルアミノ)ビニル]-4-イソプロピルオキサゾリジン-2-オン (5-2.12)

Table 5-2-5 の実験方法



アルゴン気流下、50 mL ニロナス型フラスコ中に THF (7.5 mL)を加えた。-78 °C まで冷却した後、KHMDS(0.50 N) (6.00 mL, 3.00 mmol)を滴下した。5-2.10 (0.73 g, 2.00 mmol)の THF (2.5 mL)溶液を滴下し、続いて TBDPSCI (0.71 mL, 2.80 mmol)を滴下し、室温まで自然昇温し 4 時間攪拌した。反応溶液に *n*-ヘキサンを加え、減圧下濃縮を 3 回行い塩を析出させた後、*n*-ヘキサンを用いてセライト濾過を行った。溶液を減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより行った。



・ (S)-3-[1-{{*tert*-ブチルジフェニルシリル}オキシ}-2-(ジベンジルアミノ)ビニル]-4-イソプロピルオキサゾリジン-2-オン
(5-2.13)

収率 : 75%

形状 : 無色固体, mp. 100-101 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.45 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.99 (s, 9H), 2.52 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.85 (dt, *J* = 3.0, 9.2 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 3.2, 4.4 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 14.2, 28.9 Hz, 4H), 5.18 (s, 1H), 7.26-7.49 (m, 16H), 7.77-7.84 (m, 4H).

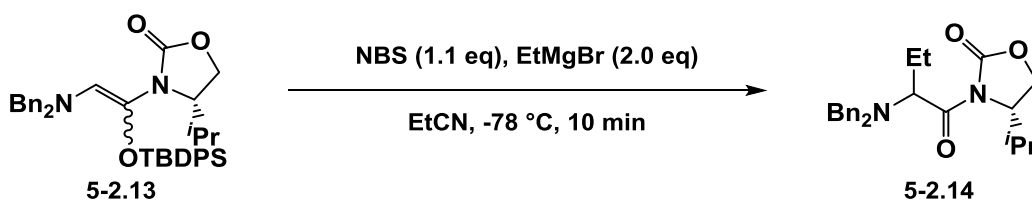
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 13.8, 14.2, 17.3, 19.3, 21.0, 26.4, 27.0, 56.0, 59.1, 60.4, 61.7, 122.9, 123.1, 127.0, 128.3, 128.8, 130.0, 130.1, 132.9, 133.1, 135.1, 138.8, 157.0, 171.1.

IR (neat) : 2960, 1761, 1454, 1428, 1405, 1256, 1209, 1113, 1041, 910, 882, 733, 702 cm⁻¹.

Rf 値 : 0.35 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

HRMS(EI) : Calcd for C₃₈H₄₄N₂O₃Si (M)⁺ 604.3121, found 604.3142.

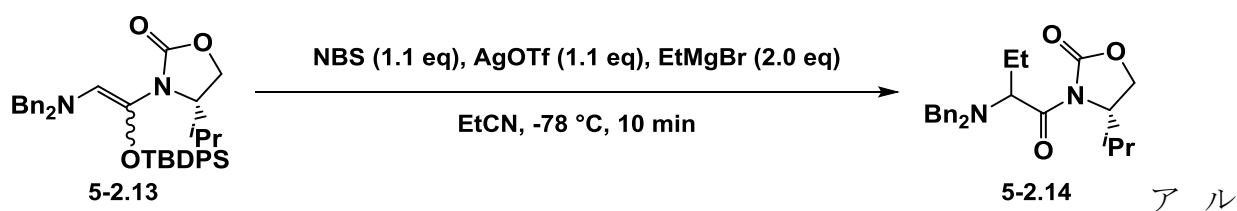
Table 5-2-6 Entry1 の実験方法



アルゴン気流下、30 mL ニロナス型フラスコ中、NBS (19.6 mg, 0.11 mmol)存在下、-78 °Cまで冷却し、プロピオニトリル (1.5 mL)を加えた。5-2.13 (60.5 mg, 0.10 mmol)のプロピオニト

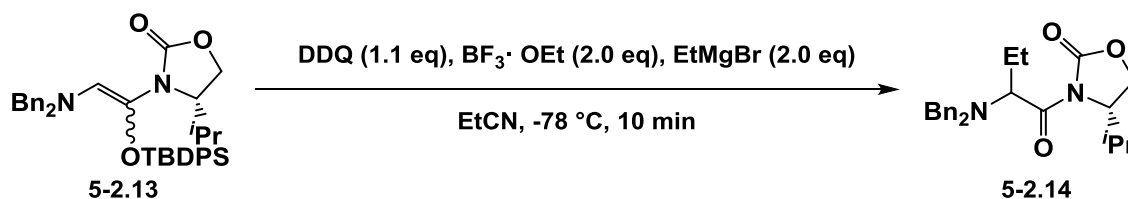
リル (1.5 mL) 溶液を滴下し、続いてエチルマグネシウムブロミド (エーテル溶液, 0.83 N) (0.24 mL, 0.20 mmol) を滴下し、10 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止し、酢酸エチル (30 mL) で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層シリカゲルクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) により行った。

Table 5-2-6 Entry2 の実験方法

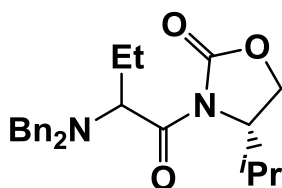


ゴン気流下、30 mL ニロナス型フラスコ中、NBS (19.6 mg, 0.11 mmol) 存在下、-78 °C まで冷却し、プロピオニトリル (1.0 mL) を加えた。5-2.13 (60.5 mg, 0.10 mmol) のプロピオニトリル (1.0 mL) 溶液を滴下し、続いてトリフルオロ酢酸銀 (28.3 mg, 0.11 mmol) のプロピオニトリル (1.0 mL) 溶液を滴下した後に、エチルマグネシウムブロミド (エーテル溶液, 0.83 N) (0.24 mL, 0.20 mmol) を滴下し、10 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止し、酢酸エチル (30 mL) で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層シリカゲルクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) により行った。

Table 5-2-6 Entry 3 の実験方法



アルゴン気流下、30 mL ニロナス型フラスコ中、**5-2.13** (60.5 mg, 0.10 mmol)存在下、プロピオニトリル (1.5 mL)を加え、 -78°C まで冷却した。DDQ(2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン) (25.0 mg, 0.11 mmol)のプロピオニトリル (1.5 mL)溶液を滴下し、続いて $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.02 mL, 0.20 mmol)を滴下した後に、エチルマグネシウムブロミド(エーテル溶液, 0.83 N) (0.24 mL, 0.20 mmol)を滴下し、10分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止し、酢酸エチル (30 mL)で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層シリカゲルクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)により行った。



- ・ (4*S*)-3-{2-(ジベンジルアミノ)ブタノイル}-4-イソプロピルオキサゾリジン-2-オン (**5-2.14**)

収率 : 43%

形状 : 黄色油状

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.84 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.06 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.71-1.91 (m, 2H), 2.26-2.34 (m, 1H), 3.79 (d, $J = 14.7$ Hz, 2H), 4.03 (d, $J = 14.2$ Hz,

2H), 4.12-4.23 (m, 3H), 4.64 (dd, $J = 6.0, 8.7$ Hz, 1H), 7.18-7.34 (m, 10H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 11.1, 14.8, 17.9, 22.5, 28.6, 54.7, 58.3, 61.8, 63.5, 126.9, 128.2, 128.6, 140.0, 153.3, 175.2.

IR (neat) : 2965, 1779, 1698, 1492, 1454, 1386, 1299, 1201, 1167, 968, 745, 699 cm^{-1} .

Rf 値 : 0.34 (n -ヘキサシ : 酢酸エチル = 4 : 1)

HRMS(EI) : Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ (M) $^+$ 394.2256, found 394.2258.

・ (4*S*)-3-{2-(ジベンジルアミノ)ブタノイル}-4-イソプロピル
オキサゾリジン-2-オン (5-2.14')

収率 : 16%

形状 : 黄色油状

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.69 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.73 (dq, $J = 7.1, 7.3$ Hz, 2H), 2.40-2.48 (m, 1H), 3.77 (d, $J = 14.7$ Hz, 2H), 4.04 (d, $J = 14.2$ Hz, 2H), 4.16-4.24 (m, 2H), 4.44 (dt, $J = 3.6, 8.0$ Hz, 1H), 4.72 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.19-7.43 (m, 10H).

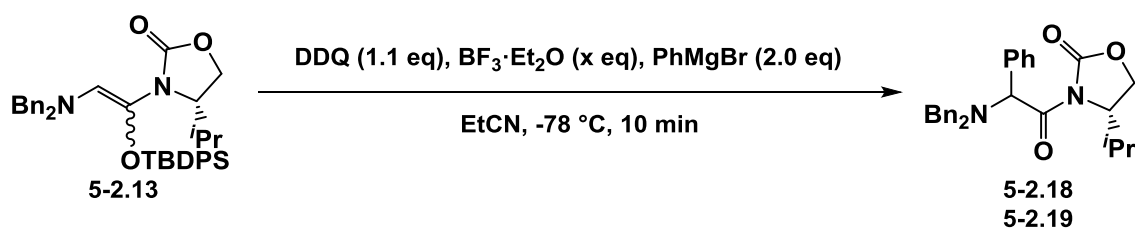
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 11.1, 14.7, 18.2, 22.7, 28.6, 54.6, 58.4, 61.1, 63.0, 126.9, 128.2, 128.5, 129.7, 139.9, 153.3, 175.3.

IR (neat) : 2963, 1780, 1698, 1492, 1455, 1387, 1299, 1203, 1113, 968, 742, 700 cm^{-1} .

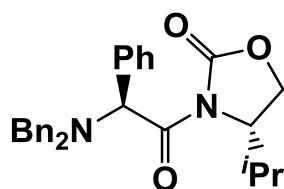
Rf 値 : 0.34 (n -ヘキサシ : 酢酸エチル = 4 : 1)

HRMS(EI) : Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ (M) $^+$ 394.2256, found 394.2269.

Table 5-2-7 の実験方法



アルゴン気流下、30 mL ニロナス型フラスコ中、DDQ (25.0 mg, 0.11 mmol)存在下、プロピオニトリル (1.5 mL)を加え、 -78°C まで冷却した。5-2.13 (60.5 mg, 0.10 mmol)のプロピオニトリル (1.5 mL)溶液を滴下し、続いて $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を滴下した後、フェニルマグネシウムブロミド(エーテル溶液, 1.09 N) (0.18 mL, 0.20 mmol)を滴下し、10分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止し、酢酸エチル (30 mL)で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層シリカゲルクロマトグラフィー (n -ヘキサン : 酢酸エチル : トリエチルアミン = 20 : 5 : 1)により行った。



- ・ (S)-3-{(S)-2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルアセチル}-4-イソプロピルオキサゾリジン-2-オン (5-2.18)

形状 : 黄色油状

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.95 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 2.53-2.59 (m, 1H), 3.85 (s, 4H), 4.11-4.13 (m,

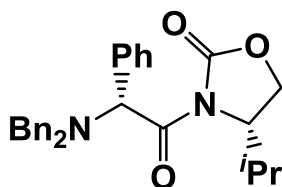
2H), 4.51 (dd, $J = 5.5, 9.2$ Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 7.18-7.34 (m, 15H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 14.7, 18.1, 28.8, 54.8, 58.6, 63.1, 64.6, 127.0, 127.9, 128.3, 128.5, 128.6, 129.2, 136.6, 139.9, 152.5, 173.6.

IR (neat) : 3028, 2965, 1782, 1699, 1493, 1453, 1386, 1300, 1205, 1144, 1027, 969, 753, 700, 632 cm^{-1} .

Rf 値 : 0.31 (n -ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

HRMS(EI) : Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ (M) $^+$ 442.2256, found 442.2262.



・ (S)-3-{{(R)-2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルアセチル}-4-イソプロピルオキサゾリジン-2-オン (5-2.19)

形状 : 黄色油状

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.69 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.41-2.47 (m, 1H), 3.77-3.82 (m, 2H), 3.86-3.89 (m, 2H), 4.45 (dt, $J = 3.2, 8.5$ Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 15H).

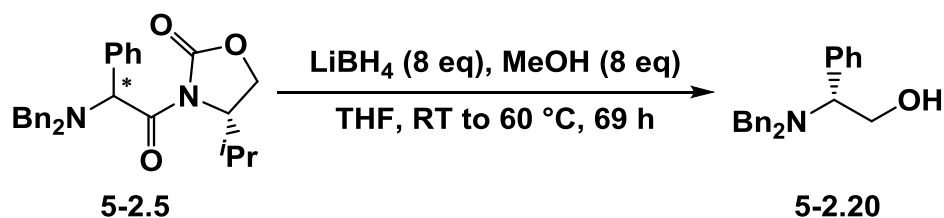
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 14.4, 18.0, 28.1, 54.9, 63.1, 64.6, 127.0, 127.9, 128.2, 128.4, 128.6, 129.6, 136.0, 139.8, 152.5, 173.3.

IR (neat) : 2965, 1781, 1702, 1492, 1386, 1299, 1204, 1106, 1019, 751, 700, 637 cm^{-1} .

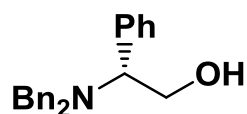
Rf 値 : 0.31 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

HRMS(EI) : Calcd for $C_{28}H_{30}N_2O_3$ (M)⁺ 442.2256, found 442.2274.

Scheme 5-2-7 の実験方法



アルゴン気流下、30 mL ニロナス型フラスコ中、**5-2.5** (0.21 g, 0.50 mmol)存在下、メタノール (0.08 mL, 2.20 mmol)を滴下し、続いて THF (5.0 mL)を滴下し、0 °C まで冷却した。水素化ホウ素ナトリウム (THF 溶液, 2.0 N) (1.10 mL, 2.20 mmol)を滴下し室温で 52 時間攪拌した。0 °C に冷却しメタノール (0.08 mL, 2.20 mmol)と水素化ホウ素ナトリウム (THF 溶液, 2.0 N) (1.10 mL, 2.20 mmol)を滴下し、60 °C で 5 時間攪拌した。反応は飽和亜硫酸ナトリウム水溶液で停止した。酢酸エチル (60 mL)で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)により行った。



- ・ (R)-2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルエタン-1-オール
(**5-2.20**)³⁰⁾

収率 : 64%, *er* = 34 : 66

形状 : 無色油状

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.04 (br, 1H), 3.14 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 3.60 (dd, $J = 5.0, 10.3$ Hz, 1H), 3.91-3.95 (m, 3H), 4.14 (dd, $J = 10.5, 10.5$ Hz, 1H), 7.25-7.44 (m, 15H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 53.4, 60.4, 62.9, 127.3, 128.0, 128.4, 128.5, 128.9, 129.3, 135.0, 139.1.

IR (neat) : 3444, 3027, 2838, 1602, 1494, 1453, 1073, 1027, 747, 699 cm^{-1}

Rf 値 :

HRMS(EI) : Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}$ ($\text{M}-\text{CH}_2\text{O}$) $^+$ 286.1596, found 286.1596.

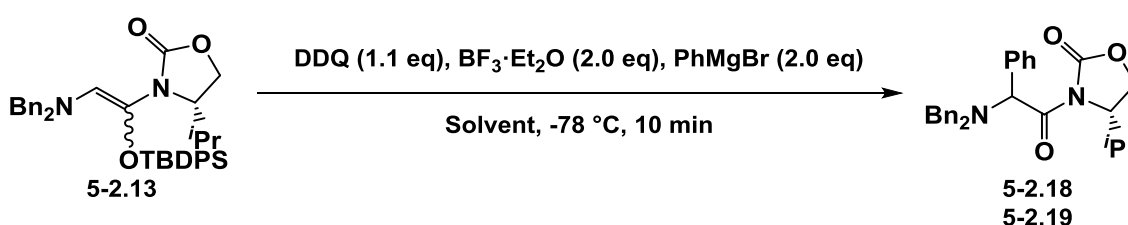
旋光度 : $[\alpha]^{10}_{\text{D}} = -54.7$ ($c = 0.10$, CHCl_3).

HPLC

Column : Daicel CHIRALPAK AD

Conditions : *n*-ヘキサン : 2-プロパノール = 100 : 1, flow 1.00 mL/min, 35 °C, $\lambda = 254$ nm.

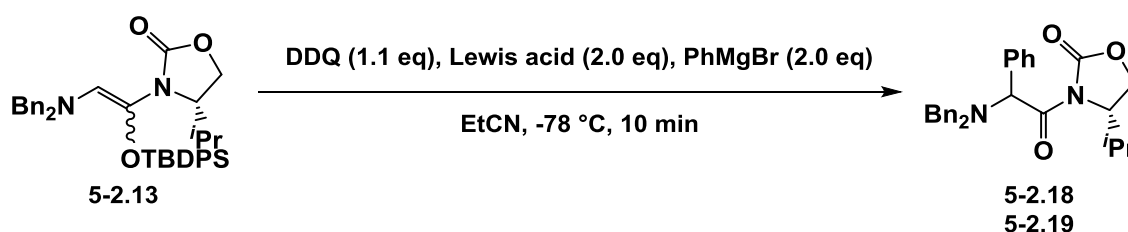
Table 5-2-8 の実験方法



アルゴン気流下、30 mL ニロナス型フラスコ中、DDQ (25.0 mg, 0.11 mmol)存在下、溶媒 (1.5 mL)を加え、-78 °Cまで冷却した。5-2.13 (60.5 mg, 0.10 mmol)の検討溶媒 (1.5 mL)溶液を

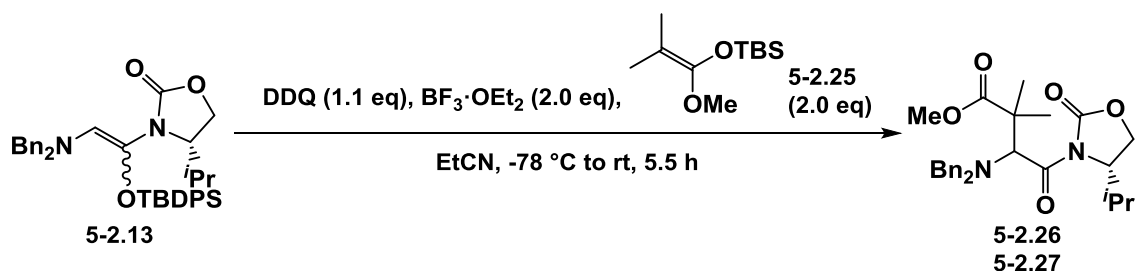
滴下し、続いて $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.02 mL, 0.20 mmol) を滴下した後に、フェニルマグネシウムブロミド (エーテル溶液, 1.09 N) (0.18 mL, 0.20 mmol) を滴下し、10 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止し、酢酸エチル (30 mL) で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層シリカゲルクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル : トリエチルアミン = 20 : 5 : 1) により行った。

Table 5-2-9 の実験方法

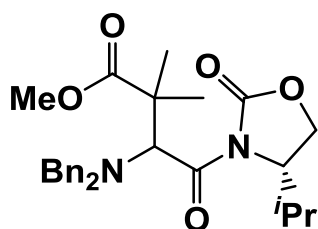


アルゴン気流下、30 mL ニロナス型フラスコ中、DDQ (25.0 mg, 0.11 mmol) 存在下、プロピオニトリル (1.5 mL) を加え、 -78°C まで冷却した。5-2.13 (60.5 mg, 0.10 mmol) のプロピオニトリル (1.5 mL) 溶液を滴下し、続いてルイス酸 (0.20 mmol) を加えた後に、フェニルマグネシウムブロミド (エーテル溶液, 1.09 N) (0.18 mL, 0.20 mmol) を滴下し、10 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止し、酢酸エチル (30 mL) で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層シリカゲルクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル : トリエチルアミン = 20 : 5 : 1) により行った。

Scheme 5-2-10 の実験方法



アルゴン気流下、30 mL ニロナス型フラスコ中、**5-2.13** (60.5 mg, 0.10 mmol)存在下、プロピオニトリル (1.5 mL)を加え、-78 °Cまで冷却した。DDQ(2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン) (25.0 mg, 0.11 mmol)のプロピオニトリル (1.5 mL)溶液を滴下し、続いて BF₃·Et₂O (0.02 mL, 0.20 mmol)を滴下した後に、**5-2.25** (43.3 mL, 0.20 mmol)を滴下し、室温まで自然昇温しながら 5.5 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止し、酢酸エチル (30 mL)で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層シリカゲルクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル : トリエチルアミン = 20 : 5 : 1)により行った。



- ・メチル 3-(ジベンジルアミノ)-4-{(S)-4-イソプロピル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル}-2,2-ジメチル-4-オキソブタノン

(5-2.26)

収率 : 21%

形状 : 黄色油状

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 2.38-2.46 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 14.7$ Hz), 4.04 (dd, $J = 8.5, 8.5$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 14.7$ Hz), 4.15 (dd, $J = 2.3, 9.2$ Hz, 1H), 4.20 (ddd, $J = 2.2, 3.3, 8.1$ Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 7.21-7.42 (m, 10H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 14.5, 18.2, 22.9, 23.2, 26.5, 28.2, 47.5, 51.9, 56.4, 59.0, 62.8, 63.3, 127.0, 127.1, 127.7, 128.1, 129.1, 129.6, 134.8, 139.5, 153.5, 170.7, 176.7.

IR (neat) : 2963, 1780, 1732, 1693, 1455, 1386, 1200, 1146, 1113, 750, 701 cm^{-1} .

Rf 値 : 0.30 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

HRMS(EI) : Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$ (M)⁺ 466.2468, found 466.2456.

・メチル 3-(ジベンジルアミノ)-4-{(S)-4-イソプロピル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル}-2,2-ジメチル-4-オキソブタノン

(5-2.27)

収率 : 27%

形状 : 黄色油状

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 2.40-2.48 (m, 1H), 3.48 (d, $J = 14.2$ Hz, (2H)), 3.49 (s, 3H), 4.11 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 4.24 (dd, $J = 4.1, 9.2$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 8.9, 8.9$ Hz, 1H),

4.66 (ddd, $J = 3.8, 3.8, 8.7$ Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 10H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 14.9, 18.2, 22.2, 24.1, 26.5, 28.8, 47.1, 51.8, 57.3, 58.5, 62.7, 62.7, 127.0, 127.7, 128.0, 129.4, 129.6, 134.8, 139.5, 154.1, 171.4, 177.2.

IR (neat) : 2962, 1780, 1722, 1694, 1455, 1388, 1364, 1204, 1148, 1112, 746, 700 cm^{-1} .

Rf 値 : 0.30 (n -ヘキサソ : 酢酸エチル = 4 : 1)

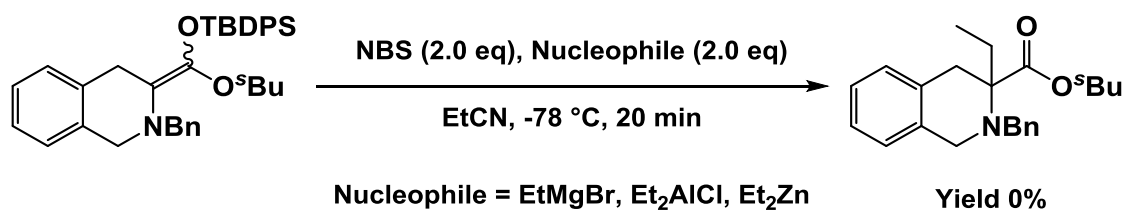
HRMS(EI) : Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$ (M) $^+$ 466.2468, found 466.2446.

総括

本論文は、「アミノケテンシリルアセタールから調製したイミニウム塩に対する求核付加反応の応用」と題し、アミノケテンシリルアセタールに対し、酸化剤を作用させることで形成したイミニウム塩に対する求核付加反応を用いた新たな炭素—炭素結合形成法及び、本反応により得られるアミノ酸誘導体の変換について述べたものであり、全五章九節からなる。

第一章は「3位に四級炭素を有するテトラヒドロイソキノリンの合成」と題し、第一節では従来の3位に四級炭素を有するテトラヒドロイソキノリンの合成法について述べた。合成法として、エノラートの求核付加や、分子内 Pictet-Spengler 反応を紹介した。第二節ではテトラヒドロイソキノリン由来のアミノケテンシリルアセタールから調製したイミニウム塩に対する求核付加反応による、四級炭素を有するテトラヒドロイソキノリン誘導体の合成を検討した。

Scheme 1 : イミニウム塩への求核付加による 3 位での
四級炭素構築

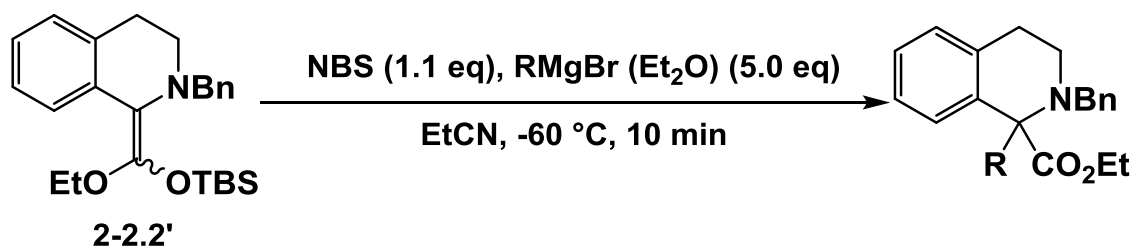


テトラヒドロイソキノリン由来のアミノケテンシリルアセタールから調製したイミニウム塩への求核付加反応では、酸化剤として NBS、求核剤としてエチルマグネシウムブロミド、ジエチルアルミニウムクロリド、ジエチルジンクを用いたが、いずれの場合も目的の付加体は得られなかった (Scheme 1)。

第二節の検討では、系内で酸化反応が進行している様子は観察できたため、イミニウム塩と求核試薬が反応していないと考えられる。今後は、イミニウム塩を安定化するための基質や反応条件を検討することによって、対応する 3 位に四級炭素を有するテトラヒドロイソキノリンの生成が期待される。

第二章は「1 位に四級炭素を有するテトラヒドロイソキノリンの合成」と題し、第一節では従来の 3 位に四級炭素を有するテトラヒドロイソキノリンの合成法について述べた。合成法として Pictet-Spengler 反応や超原子価ヨウ素によりイミニウム塩を形成する方法を紹介した。第二節ではテトラヒドロイソキノリン由来のアミノケテンシリルアセタールから調製したイミニウム塩に対する求核付加反応による四級炭素を有するテトラヒドロイソキノリン誘導体の合成を検討した (Table 1)。

Table 1 : イミニウム塩への求核付加による 1 位での
四級炭素構築



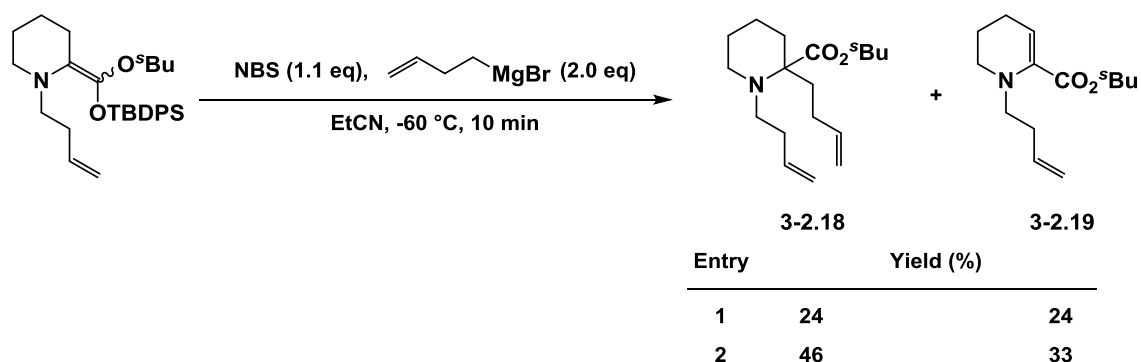
Entry	RMgBr	Product	Yield (%)
1	EtMgBr	2-2.3	83
2	<i>i</i> BuMgBr	2-2.4	78
3	<i>i</i> PrMgBr	2-2.5	70
4	CyMgBr	2-2.6	65
5	<i>t</i> BuMgBr	2-2.7	29
6	PhMgBr	2-2.8	73
7	PhC≡CMgBr	2-2.9	76

1 位での四級炭素構築は前章での 3 位での四級炭素構築とは異なり、目的物が得られることを見出した。また、本反応では立体障害によりピペコリン酸由来のアミノケテンシリルアセタールから調製したイミニウム塩に対する求核付加反応の場合には用いることのできなかつた *tert*-ブチル Grignard 反応剤を用いることができた (Entry 5)。これはイミニウム塩が形成した際に、基質のベンゼン環部位と共役するためイミニウム塩がより平面性を増すために立体障害が軽減されるためであると考えられる。また、芳香族性を有する Grignard 反応剤も用いることができ本反応の基質許容性の広さを示すものである (Entries 6 and 7)。

第三章は「閉環メタセシスによるアザビシクロ骨格構築」と題し、第一節では従来のアザビシクロ化合物の合成法について述べた。合成法として Schmidt 転位反応やシアニドの求核付加反応を述べた。第二節ではピペコリン酸由来のアミノケテンシリルアセタールから調製したイミニウム塩への求核付加反応により末端アルケンを導入し、その後閉環メタセシス反応によりアザビシクロ化合物の合成を行った。

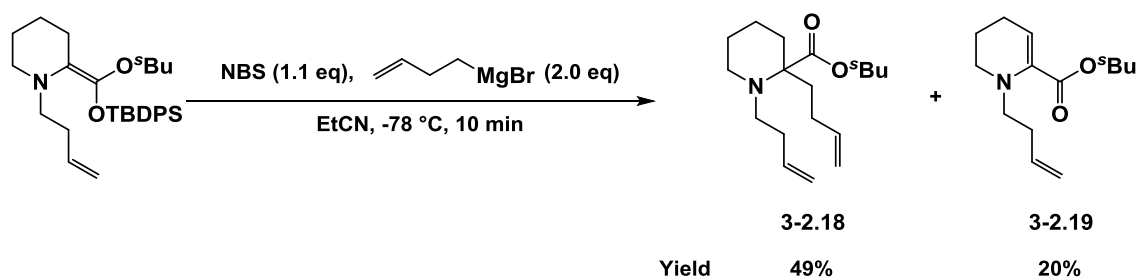
Scheme 2 : イミニウム塩に対する

ホモアリル Grignard 反応剤の付加反応



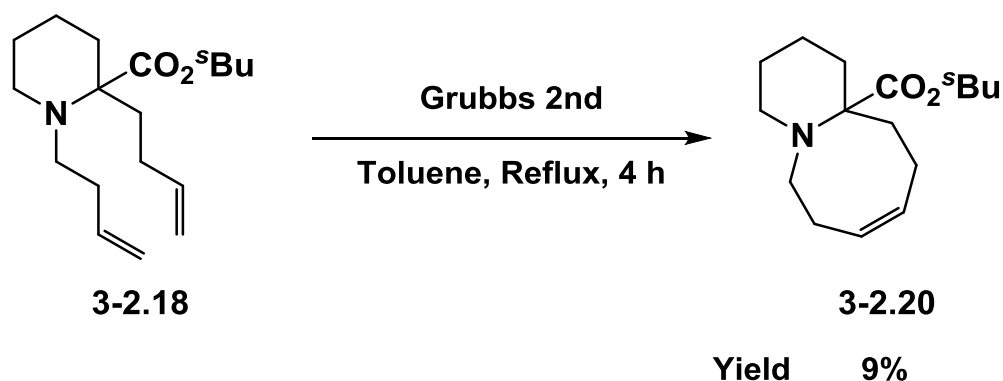
ピペコリン酸由来のアミノケテンシリルアセタールから調製したイミニウム塩への求核付加反応では酸化剤として *N*-ブロモスクシンイミド、求核剤としてホモアリルマグネシウムブロミドを用いた (Scheme 2)。基質に対し、酸化剤を加えた後に求核剤を加えたところ、収率 24% で目的の付加体 **3-2.18** を得た (Entry 1)。反応手順において、酸化剤に対し、基質を加えた後に求核剤を加えたところ、付加体 **3-2.18** の収率は 46% まで向上した (Entry 2)。

Scheme 3 : 温度検討



反応条件の検討として、反応温度を $-60\text{ }^\circ\text{C}$ から $-78\text{ }^\circ\text{C}$ に変更したところ、収率の向上が見られた (Scheme 3)。溶媒の検討を行った結果、プロピオニトリルが最も良く、ジクロロメタン、テトラヒドロフランがそれに続く結果となった。高極性の *N,N*-ジメチルホルムアミドでは反応はほとんど進行しなかった。この反応では副生成物としてエナミン **3-2.19** が得られた。これは、ホモアリルマグネシウムブロミドが塩基として働き、 β 位のプロトンを引き抜くためだと考えられる。

Scheme 4 : 閉環メタセシス反応



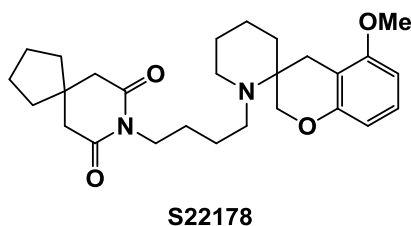
得られた付加体 **3-2.18** に対し Grubbs 2nd 触媒を用いて閉環メタセシス反応を行い、収率 9% で目的の環化体 **3-2.20** を得た。

第二節の検討では、ピペコリン酸由来のアミノケテンシリルアセタールから調製したイミニウム塩へのホモアリルマグネシウムブロミドの求核付加反応とそれに続く閉環メタセシス反応によりアザビシクロ化合物を得た。しかし、求核付加

反応では副生成物としてエナミン体が形成される点や、閉環メタセシス反応が低収率であるという課題が存在する。今後さらなる検討を行い、収率の向上が期待される。

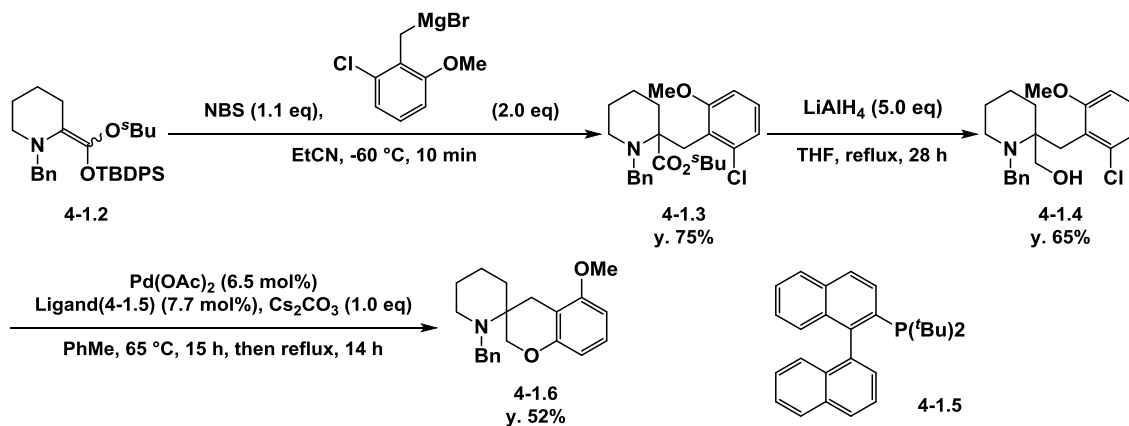
第四章では「S22178の全合成」と題し環状アミノケテンシリルアセタールから調製したイミニウム塩に対する求核付加反応を鍵反応としたS22178の全合成を行った。

Figure 1 : S22178



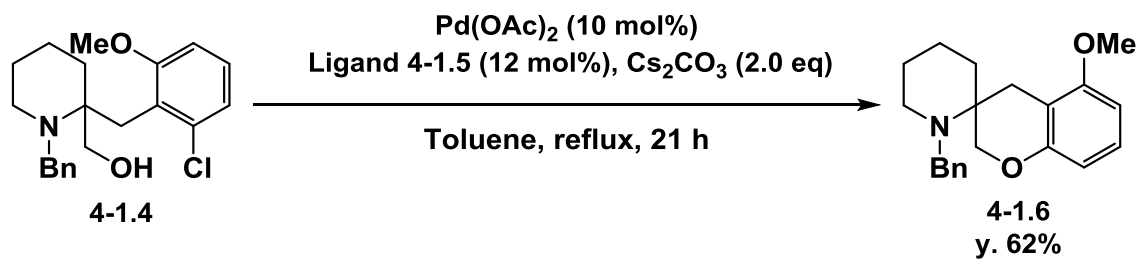
当研究室ではすでにクロマン 4-1.5 までの合成を行っており (Scheme 5)、本修士研究では 4-1.5 の収率改善及び S22178 の全合成達成を目指し検討を行った。

Scheme 5 : 先行研究



初めに分子内カップリング反応の検討を行った (Scheme 6)。

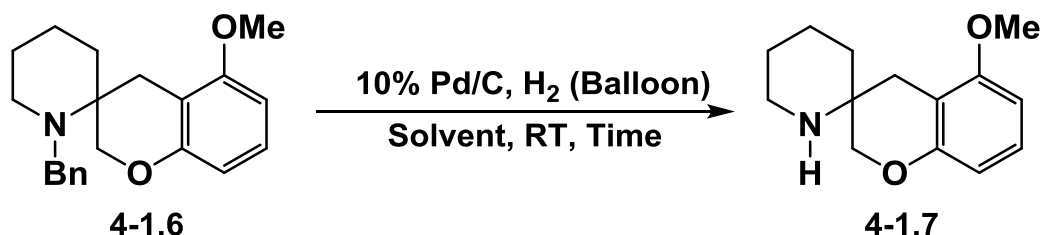
Scheme 6 : 分子内カップリング反応



先行研究の条件より触媒及びリガンドの量を増やすことで収率の向上が見られた。

次に 4-1.6 の脱ベンジル化の検討を行った (Scheme 7)。

Scheme 7 : 脱ベンジル化

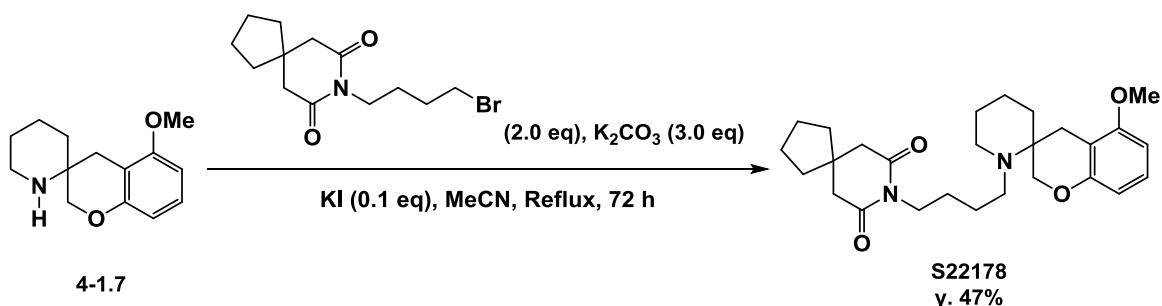


	Solvent	Time	Yield
1	EtOH	10.5 h	43
2	EtOH/AcOH	0.5 h	72

一般的な条件であるエタノール溶媒中での反応では長時間反応を行っても収率は半分程度にとどまったが、溶媒に酢酸を加えたところ反応は速やかに進行し、目的の脱ベンジル化体 4-1.7 を良好な収率で得た。

最後にアルキル化の検討を行った (Scheme 8)。

Scheme 8 : アルキル化の検討



塩基性条件下求核置換反応を行うことにより、目的物である S22178 を中程度ではあるが得ることができた。収率が低い原因としてアミンの嵩高さにより、反応が阻害されたことが

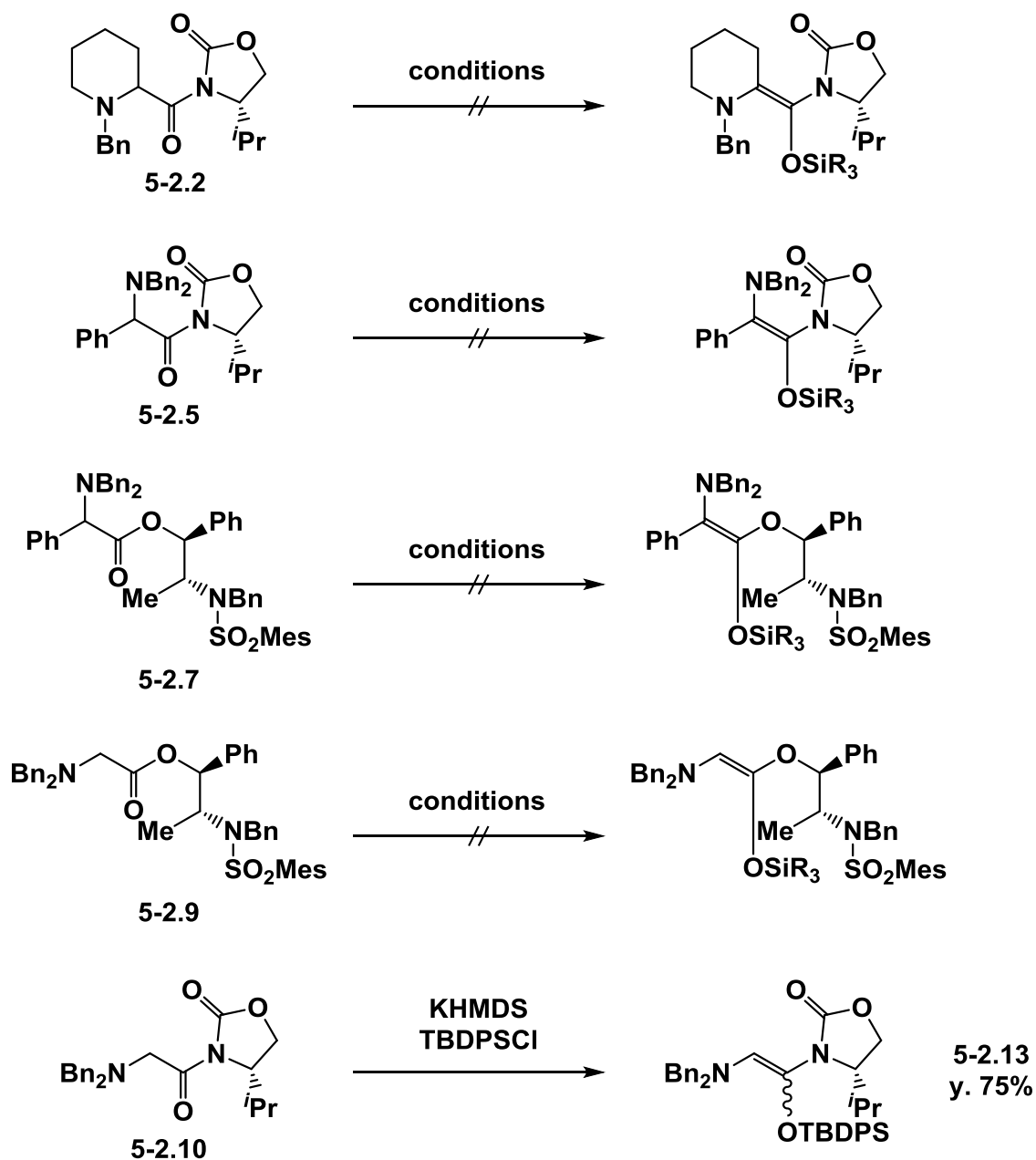
挙げられる。

今回の全合成では過去に報告されたものよりも短行程で S22178 を得ることができた。これは鍵反応であるイミニウム塩に対する求核付加反応により、多数の官能基を一挙に導入できたことが要因として挙げられ、当研究室が見出した反応の有用性を示すものである。

第五章では「イミニウム塩に対する不斉求核付加反応」と題し、第一節では従来 of 反応例を紹介したが、この様式の反応はほとんど報告例が存在しない。これはイミニウム塩の高い反応性が故に、反応の制御が困難であるためである。第二節では不斉補助基を有するアミノケテンシリルアセタール又はアミノケテンシリル *N,O* アセタールの合成検討及び、その酸化により生じるキラルイミニウム塩に対するジアステレオ選択的求核付加反応の検討を行った。

初めに不斉補助基を有するアミノケテンシリルアセタールの合成検討を行った (Scheme 9)。

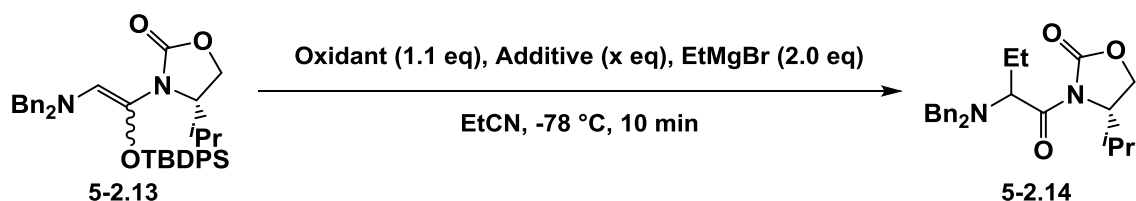
Scheme 9 : 基質合成



基質 **5-2.10** を用いた場合のみアミノケテンシリルアセタールを合成することができた。他の基質では基質の嵩高さによりカルボニル基の α 位のプロトンを塩基が引き抜くことができなかつたためであると考えられる。

得られた **5-2.13** を用いて求核付加反応の検討を行った (Scheme 10)。

Scheme 10 : 不斉求核付加反応 1



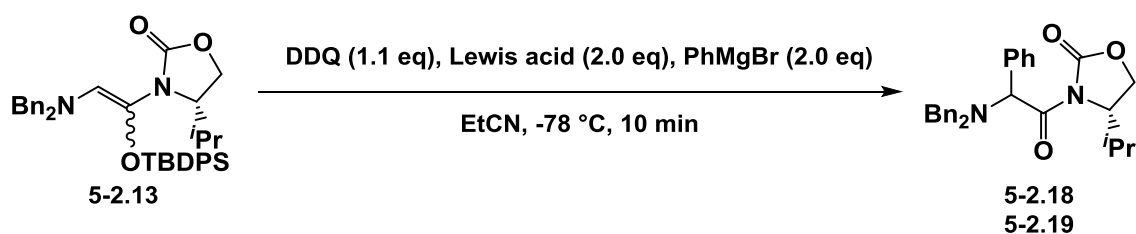
Entry	Oxidant	Additive (x eq)	yield (%)
1	NBS	-	0 ^a
2	DDQ	BF ₃ ·Et ₂ O (2.0 eq)	59 ^b

a: S.M.R. 9%. b: *dr* = 73 : 27

これまでの最適条件である NBS を用いた場合には、TLC 上で酸化が観測できたが、Grignard 反応剤を加えたところ出発物 **5-2.13** が再生した。そこで酸化剤を DDQ に変更した所 Grignard 反応剤を加えた後の **5-2.13** の再生は観測されず、目的物 **5-2.14** を収率 59% で得た。

本反応のジアステレオ選択性には加える Lewis 酸が影響を与えることも見出した (Table 2)。

Table 2 : 不斉求核付加反応 2



Entry	Lewis acid	Yield (%)	<i>dr</i> ^a (5-2.18:5-2.19)
1	BF ₃ ·Et ₂ O	66	62:38
2	MgBr ₂	26	71:29
3	ZrCl ₄	44	73:27
4	-	45	64:36

a: Determined by NMR.

現在、ジアステレオ選択性の向上及び、収率の向上の検討を

行っており、今後アミノ酸の α 位に不斉炭素を構築する新たな手法となることが期待される。

参考文献

序論

- 1) ウォーレン有機化学 東京化学同人 (2003)
- 2) ソロモンの新有機化学 廣川書店 (2008)

本論

- 3) V. Alezra, M. Bonin, L. Micouin, H. P. Husson, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2111-2113.
- 4) D. Balducci, A. Grandi, G. Porzi, S. Sandri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *18*, 1453-1463.
- 5) T. Kawabata, S. Matsuda, S. Kawakami, D. Monguchi, K. Moriyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15394-15395.
- 6) A. Kralj, A. Wetzel, S. Mahmoudran, T. Stamminger, N. Tschammer, M. R. Heinrich, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5446-5450.
- 7) S. Hata, H. Koyama, M. Shimizu, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9670-9677.
- 8) M. Shimizu, A. Yato, T. Kawamura, *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 128-131.
- 9) 薬用天然物化学 廣川書店 (1992), p174.
- 10) E. J. Corey, D. Y. Gin, R. S. Kania, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9202-9203.
- 11) A. F. Khlebnikov, T. Y. Nikiforova, M. S. Nivikov, R. R. Kostikov, *Synthesis* **1997**, *6*, 677-680.
- 12) F. Louafi, J. Hurvois, A. Chibani, T. Roisnel, *J. Org.*

Chem. **2010**, *75*, 5721-5724.

- 13) W. Muramatsu, K. Nakano, C. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2189-2129.
- 14) 平成 25 年度 矢頭篤洋 修士論文
- 15) M. Oka, K. Baba, H. Hamajima, R. Unno, Y. Matsumoto, K. Nakamura, L. Dong, *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*, 177-180.
- 16) Y. Zeng, B. T. Smith, J. Hershberger, J. Aubé, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8065-8067.
- 17) E. Airiau, T. Spangenberg, N. Girard, B. Breit, A. Mann, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 528-531.
- 18) H. F. Motiwala, C. Fehl, S. Li, E. Hirt, P. Porubsky, J. Aubé, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9000-9009.
- 19) ウォーレン有機化学 東京化学同人 (2003) 42 章 4 節
- 20) P. Gu, Y. Zhao, Y. Q. Tu, Y. Ma, F. Zhang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5271-5273.
- 21) C. Comoy, C. Marot, T. Podona, M. L. Baudin, L. Morin-Allory, G. Guillaumet, B. Peiffer, D. H. Caignard, P. Renard, M. C. Rettori, G. Adam, B. Guardiola-Lemaitre, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4285-4298.
- 22) G. Pava, J. Leger, M. Viaud-Massuard, G. Guilaumal, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1401-1408.
- 23) S. Kuwabe, K. E. Torraca, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12202-12206.
- 24) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10558-10559.

- 25) C. Dubs, Y. Hamashima, N. Sasamoto, T. M. Seidel, S. Suzuki, D. Hashizume, M. Sodeoka, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5859-5871.
- 26) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, *Synlett* **2010**, 119-122.
- 27) D. A. Evans, J. Bartoli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127-2129.
- 28) A. Abiko, J-F. Liu, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586-2587.
- 29) M. Shimizu, H. Itou, M. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3296-3297.
- 30) H. Chong, Y. Chen, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5912-5915.

実験の部

- 31) N. Toselli, R. Fortrie, D. Martin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1238-1245.
- 32) S. Cheng, X. Zhang, W. Wang, M. Zhao, M. Zheng, H. W. Chang, J. Wu, S. Peng, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4904-4919.
- 33) H. B. Sullivan, A. R. Day, *J. Org. Chem.* **1964**, *2*, 326-328.
- 34) R. T. Dean, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2115-2122.
- 35) H. Umehara, PCT Int. Appl. (**2007**), WO 2007088878 A1 Aug 09, 2007.
- 36) Q. Mingxin, PCT Int. Appl. (**2013**), WO 2013127356 A1 Sep 06, 2013.
- 37) J. Shishikura, M. Inoue, T. Ogiyama, K. Yonezawa, S.

- Yamaki, K. Yokoyama, S. Kakimoto, H. Okada, PCT Int. Appl. (2008), WO 2008143263 A1 Nov 27, 2008.
- 38) S. J. Bonacorsi, Jr, R. C. Burrell, G. M. Luke, J. S. DePue, J. K. Rinehart, B. Balasubramanian, L. J. Christopher, R. A. Iyer, *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2007**, *50*, 65-71.
- 39) C. Lu, A. Zakarian, *Org. Synth.* **2008**, *85*, 158-171.
- 40) A. Abiko, *Org. Synth.* **2002**, *79*, 109-113.

謝 辞

私が有機精密に配属されはや 3 年が経ちました。修了に際し、この 3 年間に振り返ると自由にやってきたものだと感じます。このような環境を与えてくださった清水先生、八谷先生、溝田先生、森川さんに深く感謝するとともに厚く御礼申し上げます。

在学中にはタイミングにも恵まれ、論文を出すこともできました。私がここまで成長できたのも、上司である矢頭さんをはじめとした配属された当時の M2 の方々に憧れ、自分も同じレベルに或いはそれ以上になりたいと感じたからであります。

このような素晴らしい環境の整った研究室の発展を祈って謝辞と代えさせていただきます。

2016 年 3 月 吉日